N° d'enregistrement

au C.N.R.S.

A.O. 6 757

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE - PARIS VI

par

Anne Marie TOUZIN

Pour obtenir

le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet : CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES OLEFINES ELECTROPHILES.
REACTION AVEC LES NITRILES αβ ETHYLENIQUES.
ESSAIS DE SYNTHESE DE CYCLOBUTADIENE.
REACTION AVEC LES CYCLOHEXENONES.
CONTROLE STEREOCHIMIQUE DE L'HYDROLYSE DES ADDUITS OBTENUS.

Soutenue le 16 mars 1972, devant la Commission d'Examen

Mr. J. LEVISALLES	Président
Mlle B. TCHOUBAR	Examinateurs
Mlle J. FICINI	
Mr. J. CANTACUZENE	

Nº d'enregistrement

au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Anne-Marie TOUZIN

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : Cycloaddition des ynamines avec les oléfines électrophiles .
Réaction avec les nitriles αβ éthyléniques .
Essais de synthèse de cyclobutadiène .
Réaction avec les cyclohexénones . Contrôle stéréochimique de l'hydrolyse des adduits obtenus .

Soutenue le devant la Commission d'Examen

M. J. LEVISALLES Président
Melle B. TCHOUBAR
Melle J. FICINI Examinateurs
M. J. CANTACUZENE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de Synthèse de l'Université Paris VI sous la direction de Mademoiselle J. Ficini Professeur .

Que ce travail soit pour elle, le témoignage de ma plus profonde gratitude .

Je lui dois ma formation de chercheur et je tiens à lui exprimer ici ma plus sincère reconnaissance pour les précieux conseils qu'elle n'a cessé de me prodiguer au cours de ces recherches et de leur rédaction .

Je remercie Monsieur Le Professeur, J. Levisalles, Mademoiselle B. Tchoubar, Directeur de Recherches et Monsieur Le Professeur J. Cantacuzène de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail .

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur E. Dorme, Madame I. Tozzi, Monsieur A. Tavernier et Madame K. Justament pour leur précieux concours dans la détermination des analyses élémentaires .

Je remercie tous mes camarades du Laboratoire pour l'aide amicale qu'ils m'ont apportée et l'ambiance sympathique dans laquelle se sont déroulées ces recherches .

INTRODUCTION

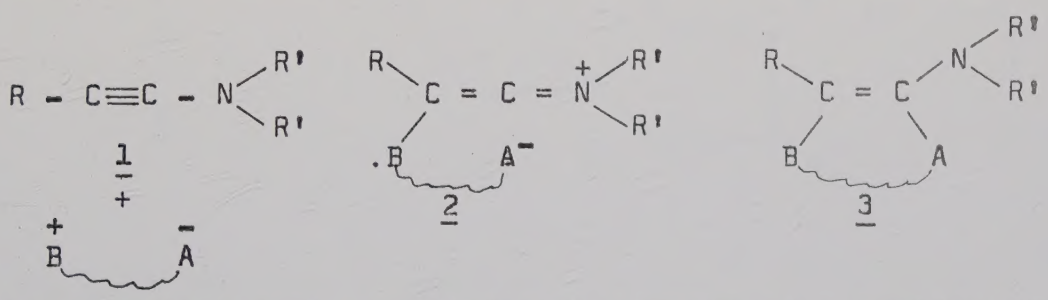
Les amines tertiaires acétyléniques ou ynamines 1 ($A = NR'_2$) qui sont les représentants azotés des dérivés acétyléniques hétérosubstitués 1, ne sont connues que depuis une dizaine d'années (1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8).

$$R - C\equiv C - A$$

$A = Hal, OR', SR', NR'_2, PR'_2 \cdots$

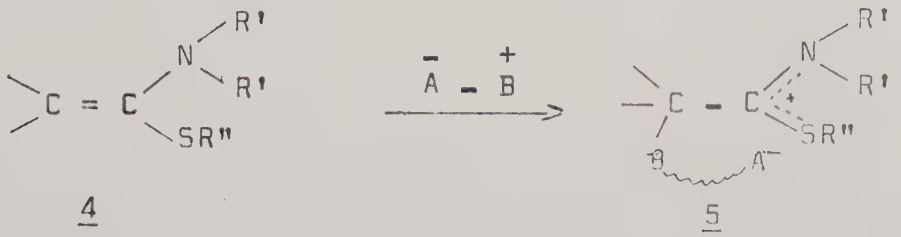
1

L'atome d'azote directement lié à la triple liaison carbone carbone confère à ces dérivés, une réactivité toute particulière vis-à-vis des substrats polaires. Ils sont des réactifs de choix, notamment dans le domaine des cycloadditions. Il est souvent difficile de savoir si le processus de cycloaddition des ynamines est concerté ou pas. La présence d'un ion dipolaire tel que 2 est néanmoins très vraisemblable dans beaucoup de cas. Cet ion cétène immonium doit être de haute énergie, car il n'a jamais été isolé jusqu'à maintenant et s'il se forme, il évolue très rapidement vers les produits de cyclisation 3.



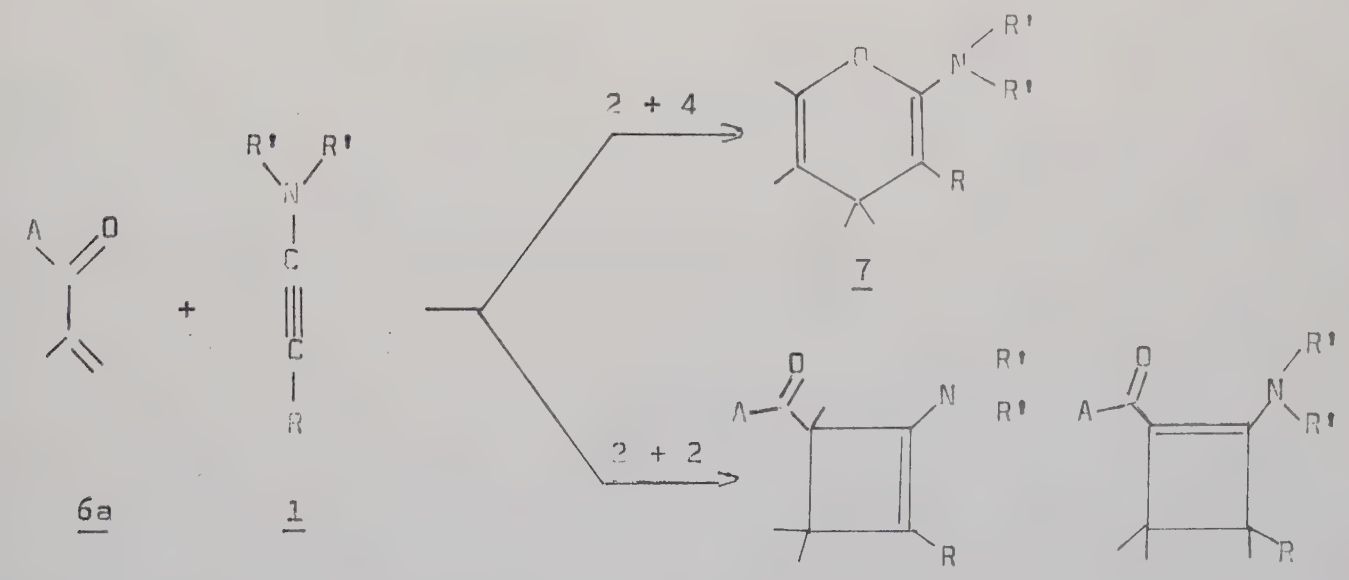
Les ynamines sont, en général, beaucoup plus nucléophiles que les éthers d'ynol 1 (A = OR') (9) ou leurs analogues soufrés 1 (A = SR')(10) et leur comportement se différencie souvent de

celui des énamines (11) et des NS acétals de cétènes 4 dont les intermédiaires dipolaires 5 sont mieux stabilisés que les ions cétène immonium dérivés des ynamines (12).

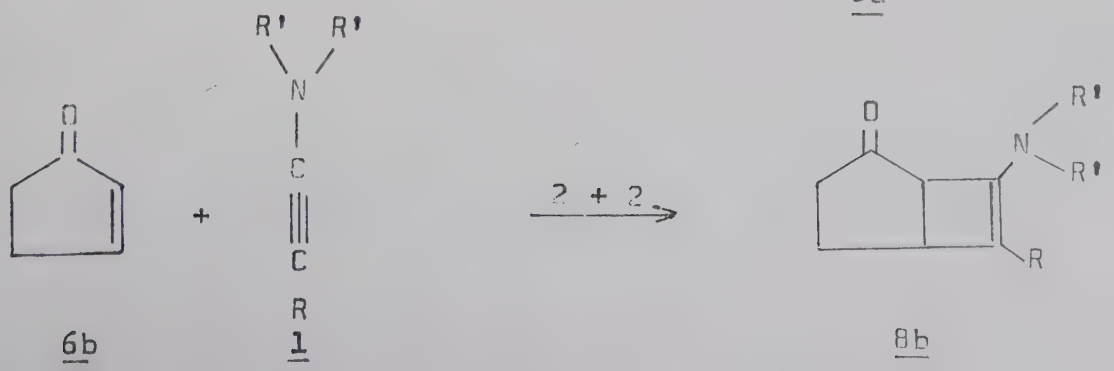


4 5

En particulier, dans le cadre des cycloadditions des ynamines sur les oléfines électrophiles 6, il a été démontré au laboratoire qu'il se forme soit des amino γ pyrannes 7 par cycloaddition dipolaire 2 + 4, soit des amino cyclobutènes 8 ou 9 selon une cycloaddition dipolaire 2 + 2.



6a 1 7 8a 9a

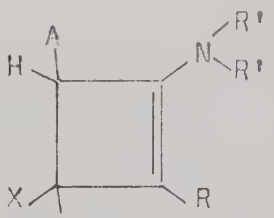


6b 1 8b

Tandis que le processus 2 + 4 est le seul observé dans le cas des énones pouvant prendre la conformation cisoïde 6a (A = R) (13) et que le processus 2 + 2 opère exclusivement dans le cas des énones transoïdes comme la cyclopentènone 6b (14), il y a compétition entre les deux processus, si l'on s'adresse aux esters 6a (A = OR) (15). Néanmoins, dans ce cas, les aminocyclobutènes 8a ne sont pas isolables et leurs isomères 9a sont des produits minoritaires de la réaction.

La synthèse d'aminocyclobutènes tels que 8 ou 9 présentait plusieurs types d'intérêt.

En effet, ces adduits pouvaient être des précurseurs de cyclobutadiène si, par exemple, ils étaient substitués par un halogène X comme dans 10

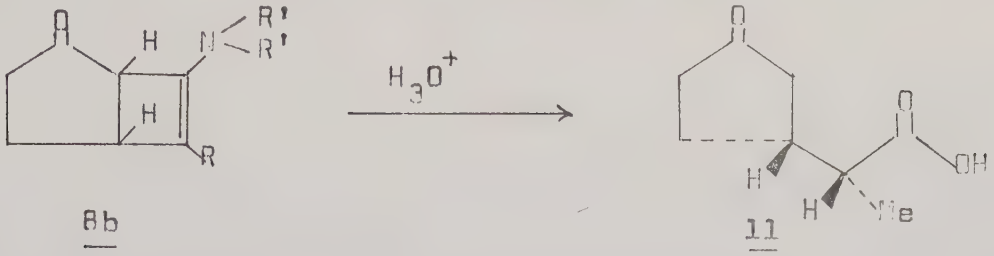


10

Par ailleurs, les cycloadduits 8 sont des énamines de cyclobutanones non accessibles par les méthodes classiques (16) et leur hydrolyse engendre des cyclobutanones substituées en α par un groupement fonctionnel.

En série cyclique, des dérivés tels que 8b, fortement tendus, présentent un grand intérêt en synthèse, puisque, comme cela a été montré au laboratoire, leur hydrolyse qui dépend du pH est hautement stéréosélective (17). En milieu acide, elle conduit, en effet, au seul cétoacide 11 alors que la réaction de Michael du méthyle malonate de diéthyle sur la

cyclopentènone engendre, comme on le sait, le mélange équimoléculaire des deux cétoacides diastéréoisomères.



8b 11

Nous avons donc étudié, la réaction des ynamines avec les oléfines électrophiles pour lesquelles, l'état de transition correspondant à une cycloaddition dipolaire 2 + 4 est énergètiquement défavorisée. Nous avons choisi les nitriles αβ éthylèniques d'une part et d'autre part les cyclohexènones qui, comme la cyclopentènone, ne peuvent prendre la conformation cisoïde.

Notre travail est divisé en deux parties :

I - CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES NITRILES αβ ETHYLENIQUES

Chapitre I

A) Synthèse de NNdiéthylamino-1 cyano-4 cyclobutènes par cycloaddition des ynamines sur les nitriles αβ éthylèniques.....p. 11

B) Synthèse de cyano-2 cyclobutanones par hydrolyse acide des NNdiéthylamino cyano cyclobutènes.....p. 15

Chapitre II

A) Cycloaddition des ynamines avec les nitriles α halogenés αβ éthylèniques. Synthèse de NNdiéthylamino-2 halogèno-3 cyano-1 cyclobutènes.....p. 35

B) Hydrolyse acide du NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène. Synthèse d'α chloro-α'cyano-cyclobutanone.....p. 40

C) Essais de synthèse de cyclobutadiène.....p. 47

II - CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES CYCLOHEXENONES

Chapitre I

A) Synthèse de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2 par cycloaddition du NNdiéthylamino-1 propyne avec les cyclohexènones.....p. 80

B) Hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2 sous contrôle cinétique. Synthèse d' [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques et de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 endo bicyclo [4.2.0] octène-1 one-2...p. 83

C) Hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2, sous contrôle thermodynamique. Synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [4.2.0] octène-1 one-2 et d'[oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques...p. 97

Chapitre II

Détermination de la structure des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques obtenus par hydrolyse stéréosélective des NNdiéthyl amino-8 méthyl-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2.....p. 120

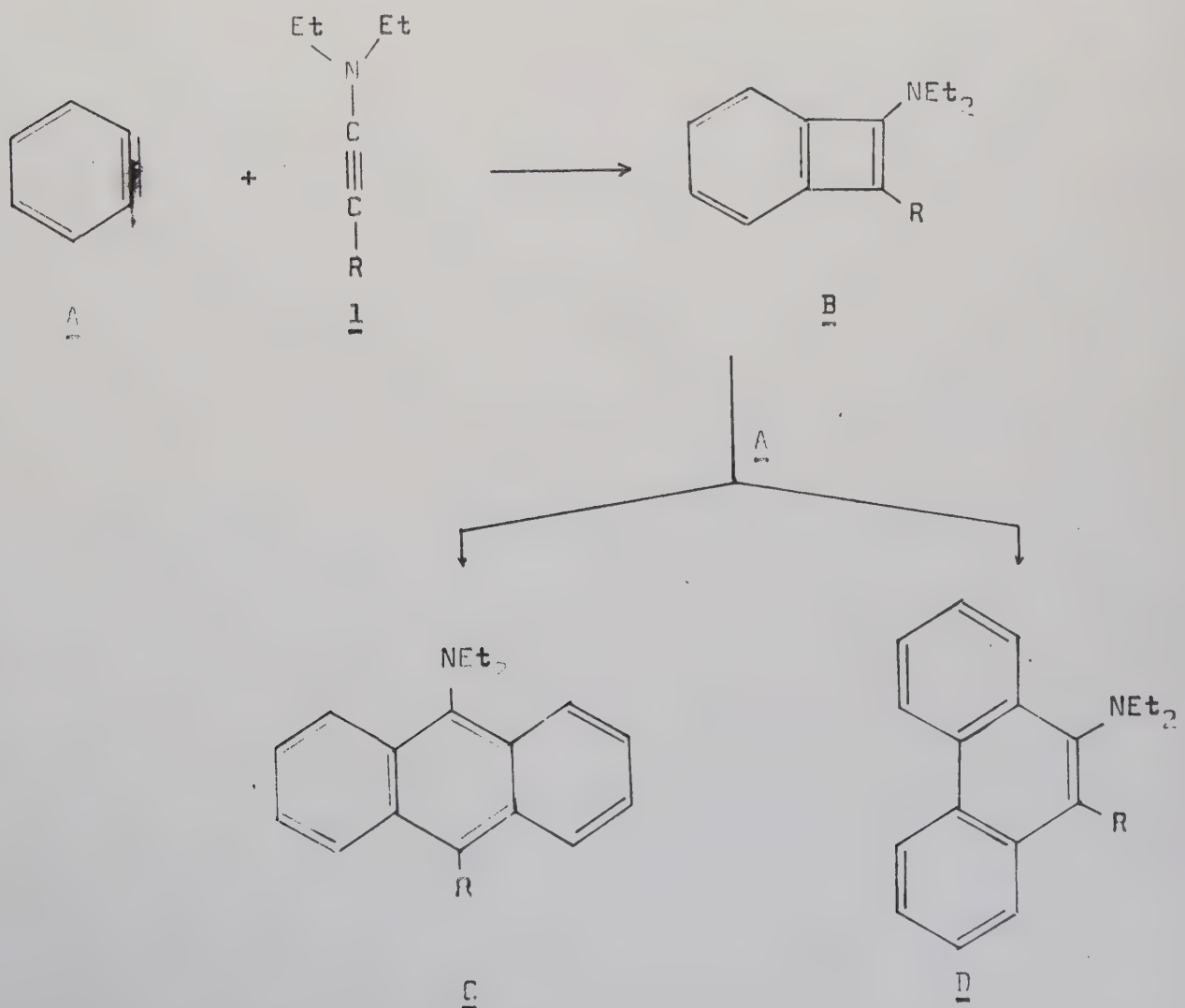
A) Synthèse des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques par réaction de Michael du méthylmalonate de diéthyle sur les cyclohexènones.....p. 121

B) Détermination de la stéréochimie des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques.....p. 123

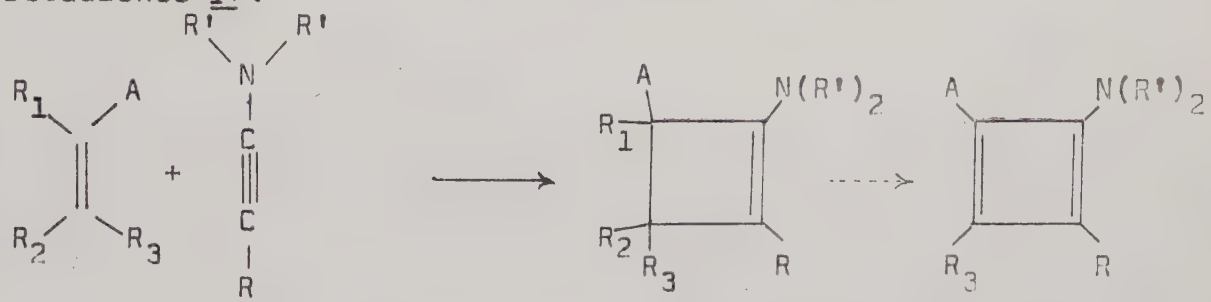
PREMIERE PARTIE .

INTRODUCTION

La condensation des ynamines sur les triples liaisons électrophiles, ne permet pas d'isoler de dérivés cyclobutadièniques (5a)(18)(19). En effet, les cyclobutadiènes, s'ils se forment, sont piégés aussitôt par une deuxième molécule d'acétylènique électrophile. C'est le cas, par exemple, de la réaction du benzyne A avec les ynamines 1 qui conduit aux dérivés anthracènique C et phénanthrènique D.

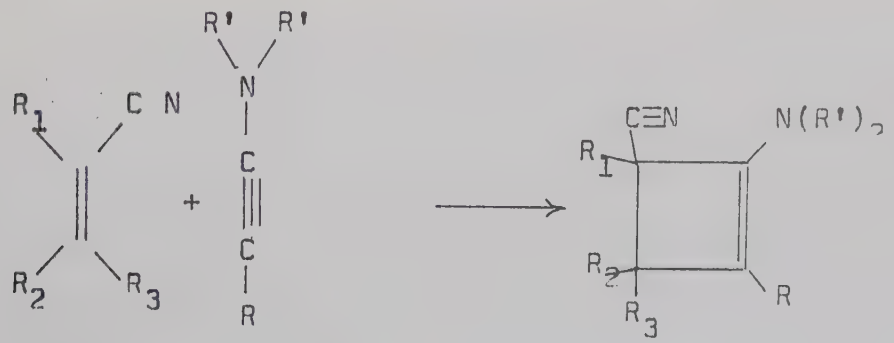


Nous avons pensé que l'action des ynamines sur des substrats éthylèniques convenablement choisis, nous permettrait peut être d'obtenir des aminocyclobutènes 13 précurseurs de cyclobutadiènes 14 .



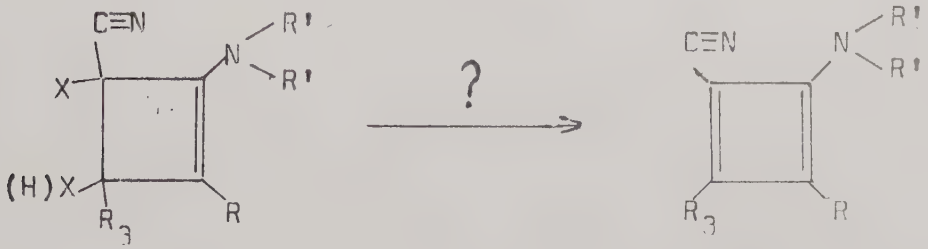
12 1 13 14

Les nitriles éthylèniques 12 (A = CN) pouvaient être des précurseurs de tels aminocyclobutadiènes. En effet, ils peuvent donner difficilement une cycloaddition dipolaire 2 + 4 avec les ynamines puisque l'hétérocycle qui se formerait, dans ce cas, est énergétiquement défavorisé par la présence d'un enchaînement de type allènique dans un cycle à six chaînons. Par contre, ils devaient conduire à des aminocyanocyclobutènes 15.



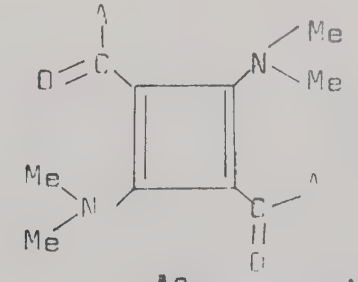
12 1 15

Lorsque le nitrile αβ éthylènique est substitué par des halogènes ($R_1 = R_2 = X$ ou $R_1 = X$, $R_2 = H$), la cycloaddition avec les ynamines devait engendrer des adduits tels que 16. Serait-il alors possible d'obtenir, par une réaction de β élimination, un cyclobutadiène 17 ?



16 17

Récemment R. Gompper et G. Seybold (20a) et M. Neunschwander et A. Niederhauser (20b) ont obtenu des cyclobutadiènes 18 bien stabilisés ainsi que l'a suggeré Roberts (21), par la présence de groupements donneurs et accepteurs d'électrons .



18 A = R ou OR

Il était intéressant de voir si la stabilisation apportée par un seul motif donneur-accepteur, comportant les substituants amino et cyano, en théorie particulièrement favorables (22) était suffisante pour permettre d'isoler un cyclobutadiène tel que 17.

Dans le premier chapitre, nous décrivons :

1) la synthèse d'aminocyanocyclobutènes par cycloaddition des ynamines sur les nitriles αβ éthylèniques

2) la synthèse et la réactivité des α-cyanocyclobutanones résultant de l'hydrolyse menagée des aminocyanocyclobutènes.

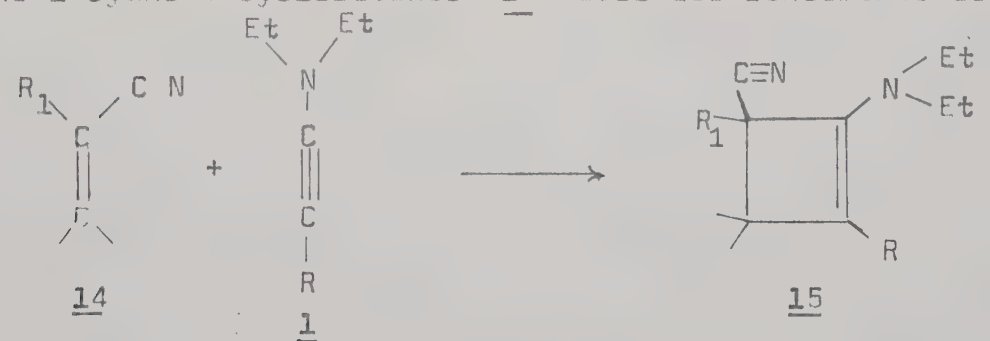
Dans les second chapitre, nous exposons la synthèse et la réactivité des halogènoaminocyanocyclobutènes obtenus par cycloaddition des ynamines sur les nitriles α halogenés αβ éthylèniques, notamment vis-à-vis des agents de dehydrohalogènation, en vue d'obtenir des dérivés cyclobutadièniques.

CHAPITRE I

CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES NITRILES αβ ETHYLENIQUES SYNTHESE D'AMINOCYANOCYCLOBUTENES ET D'α CYANOCYCLOBUTANONES

A) Synthèse des NNdiéthylamino-1 cyano-4 cyclobutènes par cycloaddition des ynamines avec les nitriles αβ éthylèniques.

La réaction des ynamines 1 avec les nitriles αβ éthylèniques 14 engendre régulièrement les NNdiéthylamino-1 cyano-4 cyclobutènes 15 avec des rendements de 50 à 60%.



14 1 15

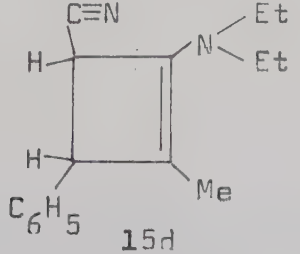
Lorsque l'on s'adresse à l'acrylonitrile et au NNdiéthylaminopropyne, la réaction est terminée en 45 minutes au reflux du tétrahydrofuranne. Par contre, lorsque la double liaison du nitrile est encombrée, la réaction est très lente dans ces conditions et la présence d'un catalyseur acide est nécessaire. Elle est alors effectuée à 30° dans l'éther en présence d'une quantité stoechiométrique de bromure de magnésium en deux heures.

La structure que nous attribuons au aminocyanocyclobutènes 15 a été établie à partir de leurs caractéristiques physiques et leur réactivité chimique.

Les aminocyanocyclobutènes 15 présentent en Infra-Rouge, une bande moyenne à 2.240 cm^{-1} attribuable à un nitrile non conjugué et une bande intense à 1675 - 1680 cm^{-1} due à la double liaison d'une énamine cyclobutènique. Ils absorbent en Ultra-Violet à 230 nm, ε = 9.000 (cyclohexane)(23).

Par ailleurs, lorsque (R = CH_3) on observe dans le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (60 MHz, C_6D_6, référence TMS) un pic vers $1{,}50.10^{-6}$ attribuable au méthyle vinylique.

Les aminocyanocyclobutènes 15 sont stables thermiquement, à l'exception du NNdiéthylamino-1 méthyl-2 phényl-3 cyano-4 cyclobutène-1 15d qui s'ouvre partiellement en butadiène 19d dès 35° (Rdt 20%).



15d

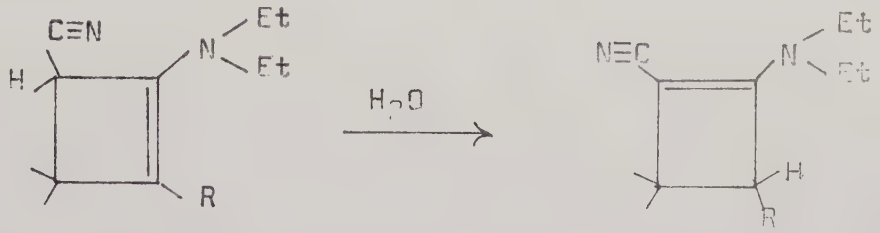
$\overset{35^0}{\rightleftharpoons}$ $C_6H_5CH{=}C(Me){-}C(NEt_2){=}CHCN$

19d

Par contre, les dérivés 15 sont isomérisés* par des quantités catalytiques d'eau en NNdiéthylamino-1-cyanocyclobutènes 20

* Lorsqu'après la cycloaddition on élimine le bromure de magnésium par de l'eau, on obtient directement les dérivés 20. Pour obtenir les adduits primaires 15 , le bromure de magnésium doit être précipité par le dioxanne.

mieux stabilisés que 15 par la conjugaison de l'énamine avec le nitrile.



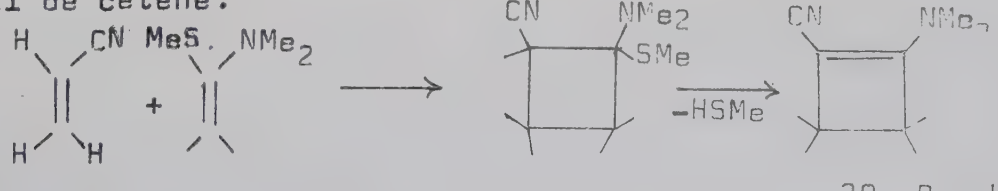
15 20

Les caractéristiques physiques des aminocyanocyclobutènes 20 sont très différentes de celles des adduits primaires 15. On observe en particulier, dans le spectre Infra-Rouge, la bande intense caractéristique du groupe nitrile conjugué avec une ènamine à 2180 cm^{-1} - alors que la bande due à la double liaison de l'énamine est également abaissée $\nu_{C=C}$ = 1640 cm^{-1} * (24).

L'absorption intense à 270 nm (ε 16.000) en Ultra-Violet confirme également cette structure.

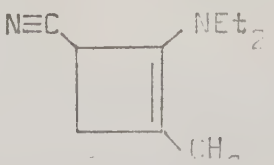
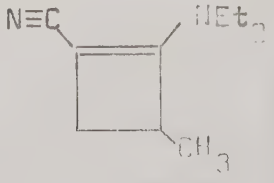
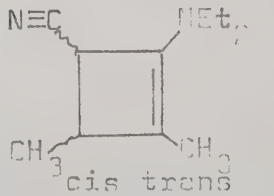
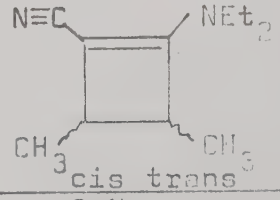
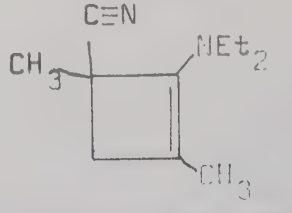
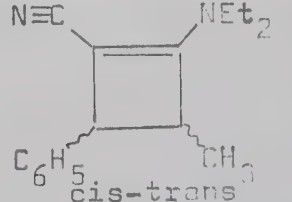
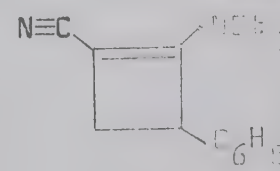
L'ensemble des résultats obtenus par cycloaddition des ynamines avec les nitriles αβ éthylèniques est consigné dans le tableau I.

* T. Mukaïyana et Coll. ont obtenu un dérivé de structure 20 (R = H) par condensation de l'acrylonitrile avec le NS acétal de cétène.



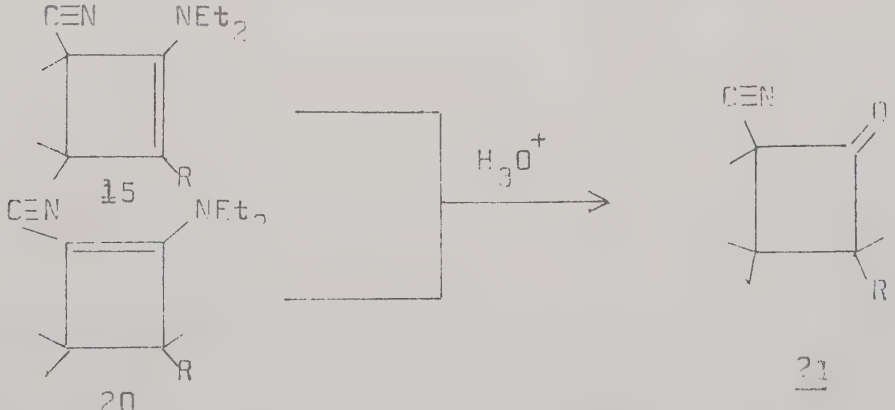
20 R = H

Tableau I

N°	Nitrile	Ynamine	Conditions	Cyclobutène	Rdt %
15a	$CH_2 = CHCN$	$CH_3-C\equiv C-NEt_2$	T.H.F. 70° distillation		40
20a			1°) T.H.F. 70° 2°) H_2O		50
15b	$CH_3CH=CHCN$ cis-trans	$CH_3C\equiv C-NEt_2$	Et_2O, $MgBr_2$ dioxanne	 cis trans	20
20b			1°) Et_2O, $MgBr_2$ 2°) H_2O	 cis trans	50
15c	$CH_2=C(CH_3)-CN$	$CH_3C\equiv CNEt_2$	1°) Et_2O, $MgBr_2$ 2°) H_2O		60
20d	$C_6H_5CH = CHCN$	$CH_3-C\equiv C-NEt_2$	1°) Et_2O, $MgBr_2$ 2°) H_2O	 cis-trans	40
				$C_6H_5CH=C(CH_3)-C=CHCN$ NEt_2	20
20e	$CH_2 = CHCN$	$C_6H_5-C\equiv C-NEt_2$	1°) Et_2O $MgBr_2$ 2°) H_2O		60

B) Synthèse de cyano-2 cyclobutanones 21 par hydrolyse acide des NNdiéthylamino-cyanocyclobutènes 15 et 20

Lorsque les aminocyanocyclobutènes 15 et 20 sont traités par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, entre 20° et 30° en 15 minutes, ils engendrent avec d'excellents rendements 70 à 90 %, les cyano-2 cyclobutanones 21

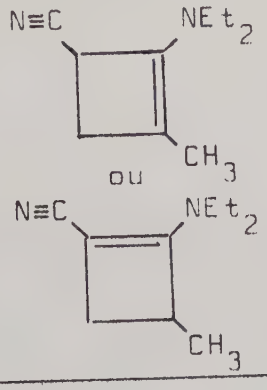
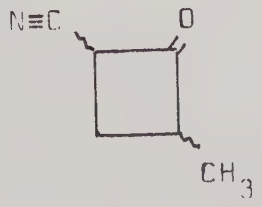
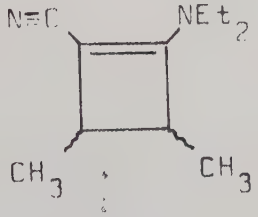
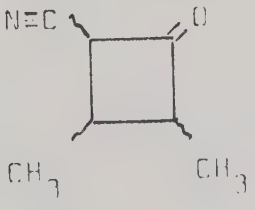
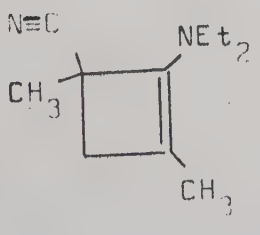
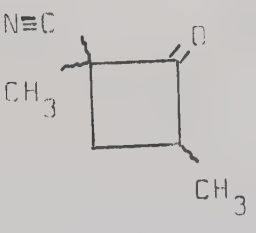
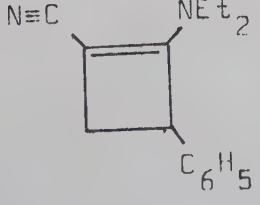
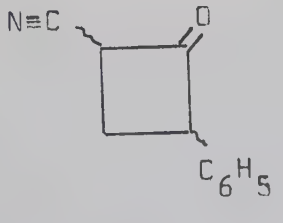


La structure de ces cyclobutanones a été confirmée par leurs caractéristiques physiques tout comme par leur réactivité chimique.

Le carbonyle de ces cyclobutanones absorbe en Infra-Rouge à 1790 cm^{-1} et le nitrile à 2.240 cm^{-1}.

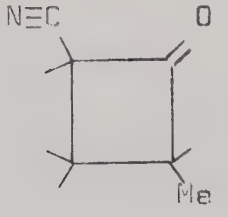
Les résultats concernant cette hydrolyse sont consignés dans le tableau II.

Tableau II

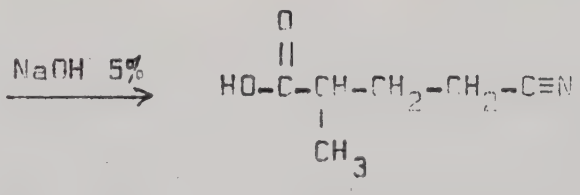
Nº	Amino cyclobutène	Cyclobutanone	IR cm^{-1} film	Rdt %
21a			$\nu_{C=O}$ 1790 $\nu_{C\equiv N}$ 2240	90
21b			$\nu_{C=O}$ 1790 $\nu_{C\equiv N}$ 2240	80
21c			$\nu_{C=O}$ 1790 $\nu_{C\equiv N}$ 2240	70
21e			Nujol. $\nu_{C=O}$ 1790 $\nu_{C\equiv N}$ 2290	80

Ces cyclobutanones devaient s'ouvrir facilement, en milieu basique, pour donner les mononitriles des acides glutariques substitués. La structure de ces acide-nitriles a été verifiée dans le cas de la méthyl-4 cyano-2 cyclobutanone (25a,b) par comparaison avec un échantillon authentique.

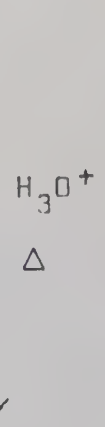
En effet, le cycle de la cyclobutanone 21a est ouvert à 25° par une solution de soude à 5 % pour conduire au mononitrile de l'acide α méthylglutarique 22. L'hydrolyse du nitrile 22 à ébullition d'une solution d'acide sulfurique à 20 % engendre l'acide α méthylglutarique 23 qui a été identifié à un échantillon préparé par réaction de Michael entre le malonate d'éthyle et le métacrylate de méthyle (26).

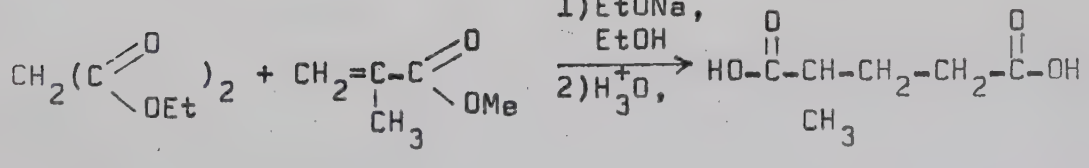


21a



22





23

CONCLUSION

La réaction des ynamines sur les nitriles αβ éthylèniques nous a permis de réaliser avec de bons rendements la synthèse de dérivés aminocyanocyclobutèniques 15 qui sont des énamines de cyclobutanones, non accessibles par les méthodes classiques.

D'autre part, l'isomérisation de ces adduits 15 en énaminonitriles conjugués 20 est une méthode générale de synthèse de synthèse de ces dérivés.

Les ynamines se sont donc revelées d'un emploi plus général que les NS acétals de cétènes puisqu'elles permettent d'obtenir les adduits primaires à fonction énamine et les énaminonitriles conjugués, alors que les NS acétals de cétènes ne permettent d'accéder qu'à ces derniers.

Les dérivés 15 et 20 présentent en outre l'avantage d'engendrer avec d'excellents rendements les α cyanocyclobutanones 21 qui ne sont pas décrites, à notre connaissance, dans la littérature.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres Infra-Rouge ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Référence polystyrène.

Les spectres Ultra-Violet sur spectrophotomètre Perkin-Elmer UV 157.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire sur Varian T 60, 60 Mc. Les valeurs des déplacements chimiques sont donnés en millionièmes par rapport au TMS.

Le NNdiéthylaminopropyne est commercial (Fluka)(7a).

Le NNdiéthylamino-1 phényl-2 acétylène a été préparé selon (5a) (7a).

Les nitriles utilisés sont commerciaux (Fluka).

I Synthèse des NNdiéthylamino-1 cyano-4 cyclobutènes 15 et NNdiéthylamino-2 cyano-1 cyclobutènes 20.

Méthodes générales :

Les aminocyanocyclobutènes 15 et 20 sont obtenus par les méthodes A, B et C.

Méthode A : on ajoute sous courant d'azote et mole à mole le nitrile en solution dans le THF (solution 2M)à l'ynamine en solution dans le THF porté à ébullition (solution 0,6 M). L'addition est terminée en 20 minutes, le reflux est encore

maintenu pendant 20 minutes.

Méthode B : on ajoute sous courant d'azote, en maintenant la température à 25° et mole à mole l'ynamine en solution dans l'éther (0,1 M) au nitrile en solution dans l'éther (solution 0,05 M additionné d'une quantité stoechiométrique de $MgBr_2$ en solution dans l'éther (solution 0,5 M). Après l'addition, l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. On précipite alors le bromure de magnésium par le dioxanne, puis on filtre sous courant d'azote.

Méthode C : on opère selon la méthode B, puis on élimine le bromure de magnésium par une solution 3 N d'ammoniaque.

A) Synthèse des NNdiéthylamino-1 cyano-4 cyclobutènes

NNdiéthylamino-1 méthyl-2 cyano-4 cyclobutène 15a

Méthode A : à partir de 2,65 g (0,05 M) d'acrylonitrile et de 5,5 g (0,05 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 2,7 g (Rdt : 35 %) de 15a.

$Eb_{0,1}$ 65° n_D^{22} 1,4853

Analyse $C_{10}H_{16}N_2$ M = 164

	C	H	N
Calc. %	73,19	9,83	17,07
Tr.	72,92	10,14	17,12

Caractéristiques Physiques

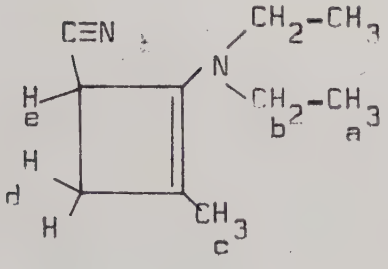
Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$ 2.240 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.670 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 230 nm

ε = 9850

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (C_6D_6)



δ_{Ha} : 6 H triplet à $0,92.10^{-6}$

δ_{Hb} : 4 H quadruplet à $2,97.10^{-6}$

δ_{Hc} : 3 H singulet à $1,50.10^{-6}$

δ_{Hd} : 2 H massif centré à $2,05.10^{-6}$

δ_{He} : 1 H masqué par le quadruplet Hb vers 3.10^{-6}

NNdiéthylamino-1 diméthyl-2,3 cyano-4 cyclobutène 15b

Méthode B : à partir de 3 g (0,043 M) de méthyl-3 acrylonitrile et de 4,4 g (0,04 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 1,5 g (Rdt : 20 %) de 15b.

$Eb_{0,02}$ 55° n_D^{23} 1,4850

Caractéristiques Physiques

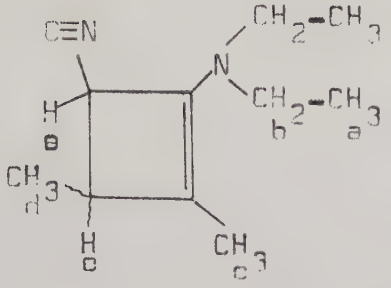
Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2.240 cm^{-1}

$\nu_{N-C=C}$: 1.680 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 230 nm

ε = 7850

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (C_6D_6)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à 0,65.10^{-6}

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à 2,80.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H singulet " à 1,50.10^{-6}

δ_{Hd} 3 H doublet " à 1,18.10^{-6}

δ_{He} 2 H massif étalé de 2,3 à 3,3.10^{-6}

NNdiéthylamino-1 diméthyl-2,4 cyano-4 cyclobutène 15

Méthode B ou méthode C : à partir de 3 g (0,043 M) de méthyl-3 acrylonitrile et de 4,4 g de NNdiéthylaminopropyne, on obtient 4,35 g (Rdt : 60 %) de 15 c après distillation.

$Eb_{0,02}$ 60° $n_D^{21,5}$ 1,4767

Analyse $C_{11}H_{18}N_2$ M = 176

	C	H	N
Calc. %	74,10	10,18	15,72
Tr.	73,81	10,04	15,91

Caractéristiques Physiques

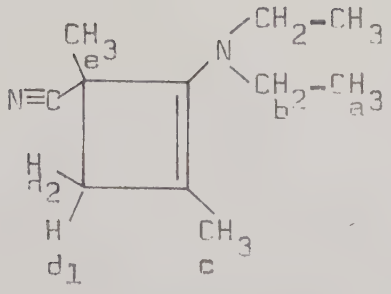
Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2.240 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ (N) : 1.670 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 230 nm

ε = 8600

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,06.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,04.10^{-6}$

δ_{H} 3 H singulet à $1,70.10^{-6}$

δ_{Hd} 2 H 2 doublets centrés à $2,16$ et $2,38.10^{-6}$ ($J = 10$ Hz)

δ_{He} 3 H singulet à $1,52.10^{-6}$

B) Synthèse des NNdiéthylamino-2 cyano-1 cyclobutènes 20

NNdiéthylamino-2 méthyl-4 cyano-1 cyclobutène 20a

Méthode A : à partir de 2,15 g (0,04 M) d'acrylonitrile et de 4,4 g (0,04 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après traitement à l'eau et distillation 3,5 g (Rdt 53 %) de 20a.

$Eb_{0,1}$ 90° n_D^{21} 1,5153

Analyse $C_{10}H_{16}N_2$ M = 164

	C	H	N
Calc. %	73,19	9,83	17,07
Tr.	72,99	10,35	16,50

Caractéristiques Physiques

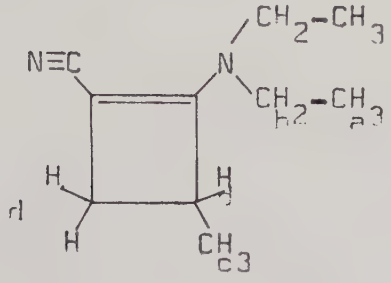
Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ (conjugué N) : 1640 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 270 nm

ε = 15500

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,10.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,28.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet " à $1,28.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H massif étalé de 1.8 à $3,05.10^{-6}$

NNdiéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyano-1 cyclobutène 20b

Méthode C : à partir de 3 g (0,043 M) de méthyl-3 acrylonitrile et de 4,4 g (0,04 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient 3,5 g (Rdt : 49 %) de 20b.

$Eb_{0,02}$ 77^{0} n_D^{32} 1,5038

Analyse $C_{11}H_{18}N_2$ M = 176

	C	H	N
Calc. %	74,10	10,18	15,72
Tr.	73,98	10,33	15,87

Caractéristiques Physiques

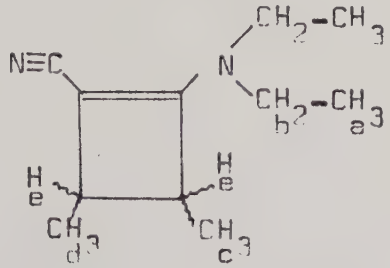
Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$ 2180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1640 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 270 nm

ε = 17000

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}, δ_{Hc}, δ_{Hd} } 12 H massif complexe* centré à $1,18.10^{-6}$

δ_{Hb} quadruplet centré à $3,22.10^{-6}$

δ_{He} 2 massifs centrés à 2,28 et $2,85.10^{-6}$

NNdiéthylamino-2 phényl-3 cyano-1 cyclobutène 20e

Méthode C : à partir de 1,32 g (0,025 M) d'acrylonitrile et de 4,3 g (0,025 M) de NNdiéthylaminophénylacétylène (à 30° en 45 minutes). On obtient après chromatographie sur alumine (éluant hexane benzène (10/1) et distillation 3,5 g(Rdt : 60 %) de 20e.

$Eb_{0,03}$ 120° n_D^{23} 1,5707

Analyse $C_{15}H_{18}N_2$ M = 246

	C	H	N
Calc. %	79,61	8,02	12,38
Tr.	79,70	8,07	12,24

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2180 cm^{-1}

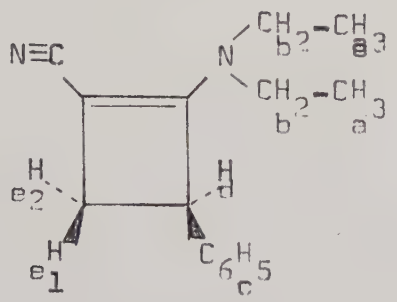
$\nu_{C=C}$ (conjugué N) : 1640 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} = 270 nm

ε = 17000

* mélange d'isomères cis- trans

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} = 6 H triplet centré à $1,03.10^{-6}$

δ_{Hb} = 4 H quadruplet " à $3,13.10^{-6}$

δ_{H} = 5 H 1 singulet à $7,22.10^{-6}$

δ_{Hd} = quadruplet " à $4,13.10^{-6}$

δ_{He_1} = " " à $2,20.10^{-6}$

δ_{He_2} = " " à $2,91.10^{-6}$

$J_{e_1e_2}$ = 9,2 Hz J_{e_1d} = 1,6 Hz

J_{e_2d} = 4,8 Hz

NNdiéthylamino-2 méthyl-3 phényl-4 cyano-1 cyclobutène 20d et

NNdiéthylamino-2 méthyl-3 phényl-4 cyano-1 butadiène 19d

Méthode C : à 30°, 1 h 30. A partir de 7,4 g (0,069 M) de NNdiéthylaminopropyne et de 6,5 g (0,05 M) de nitrile cinnamique, on obtient après chromatographie sur alumine, 4,9 g (Rdt : 40 %)(éluant hexane à 5 % de benzène) de 20d et 2,5 g (Rtd : 20 %) éluant (hexane à 50 % de benzène) de 19d.

1 - NNdiéthylamino-2 méthyl-3 phényl-4 cyano-1 cyclobutène 20d

F = 68 - 72° (mélange cis trans) (hexane-benzène)

Analyse $C_{16}H_{20}N_2$ M = 258

	C	H	N
Calc. %	79,97	8,39	11,66
Tr.	79,66	8,48	11,82

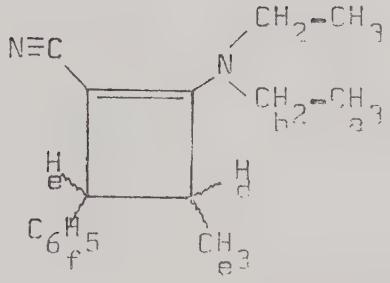
Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur)

$\nu_{C\equiv N}$: 2.175 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.640 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,22.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,27.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H 2 doublets centrés à 0,71(a) et 1,38(b).10^{-6}

δ_{Hd} 1 H ? massifs centrés à 2 et $2,6.10^{-6}$

δ_{He} 1 H 1 doublet centré à $4,05.10^{-6}$ et 1 signal vers $3,4.10^{-6}$

δ_{Hf} 5 H singulet à $7,18.10^{-6}$

a) Méthyle cis par rapport au phényle (35 %)

b) Méthyle trans par rapport au phényle (65 %)

2 - Phényl-4 méthyl-3 NNdiéthylamino-2 cyano-1 butadiène-1,3 19d

F : 62° (hexane)

Analyse $C_{16}H_{20}N_2$ M = 258

	C	H	N
Calc. %	79,97	8,39	11,66
Tr.	79,97	8,11	12,00

Caractéristiques physiques

Spectre Infra-Rouge (nujol)

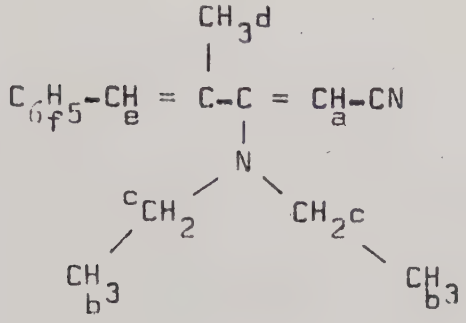
$\nu_{C\equiv N}$: 2180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1555 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (Ethanol) λ_{max} = 257 nm

ε = 29000

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $3,80.10^{-6}$

δ_{Hb} 6 H triplet centré à $1,19.10^{-6}$

δ_{Hc} 4 H quadruplet " à $3,20.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H doublet " à $2,05.10^{-6}$

(= 1,6)

δ_{He} 1 H pic à $6,54.10^{-6}$

δ_{Hf} 5 H singulet à $7,24.10^{-6}$

II Synthèse des cyano-2 cyclobutanones 21

Méthode Générale

Les cyano-cyclobutanones 21 sont obtenues en agitant pendant 15 minutes entre 20 et 25° (0,02 M) de NNdiéthylaminocyanocyclobutène 15 ou 20 avec 8 ml d'une solution de HCl à 10 %. Après extraction au benzène, lavage à l'eau et au bicarbonate, sèchage et élimination du solvant, on distille ou on recristallise la cyclobutanone 21.

Méthyl-4 cyano-2 cyclobutanone 21a

A partir de 3,28 g (0,02 M) de NNdiéthylamino-1 méthyl-2 cyano-4 cyclobutène 15a on obtient après distillation 2 g de 21a (Rdt:90%)

$Eb_{0,1}$ 62-63° $n_D^{22,5}$ 1,4694

Analyse C_6H_7ON M = 109

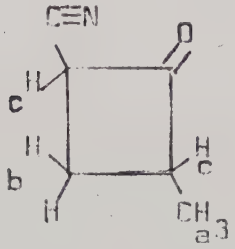
	C	H	N
Calc. %	66,5	6,47	12,84
Tr.	65,85	6,81	12,74

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2.240 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1.790 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} = 3 H doublet centré à $1,3.10^{-6}$

δ_{Hb} = 2 H massif étalé de 1,62 à 3.10^{-6}

δ_{Hc} = 2 H massif " " 3 à $4,35.10^{-6}$

Diméthyl-3,4 cyano-2 cyclobutanone 21b

A partir de 3,56 g (0,02 M) de NNdiéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyano-1 cyclobutène 20b, on obtient après distillation 2 g de 21b (Rdt : 80 %).

$Eb_{0,04}$ = 58-60° n_D^{32} = 1,4490

Analyse C_7H_9NO M = 121

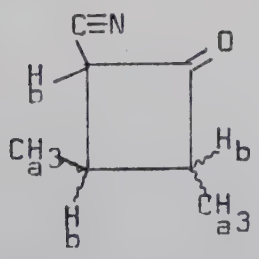
	C	H	N
Calc. %	68,30	7,38	11,39
Tr.	68,12	7,48	11,43

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N}$ = 2.240 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ = 1.790 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire $CDCl_3$



δ_{Ha} 6 H massif* de 1 à $1,58.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H massifs étalés* de 2 à $4,4.10^{-6}$

* mélange d'isomères

Diméthyl-2,4 cyano-2 cyclobutanone 21c

A partir de 3,56 g (0,02 M) de NNdiéthylamino-1 diméthyl-2,4 cyano-4 cyclobutène 15c, on obtient 1,7 g (Rdt : 65 %) de 21c

$Eb_{0,02}$ 43° n_D^{23} 1,4386

Analyse C_7H_9NO M = 121

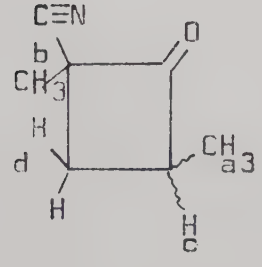
	C	H	N
Calc. %	68,30	7,38	11,39
Tr.	68,46	7,43	11,42

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N}$: 2.240 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1.790 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire CCl_4



δ_{Ha} 3 H 2 doublets* centrés à 1,25 et $1,30.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H 2 singulets* à 1,52 et $1,59.10^{-6}$

δ_{Hc} 1 H massif centré à $3,70.10^{-6}$

δ_{Hb} 2 H massif étalé de 1,8 à 3.10^{-6}

Phényl-4 cyano-2 cyclobutanone 21d

A partir de 2,24 g (0,01 M) de NNdiéthylamino-2 phényl-4 cyano-1 cyclobutène 20e dans 2 ml de THF, on obtient après recristallisation dans l'hexane 1,5 g (Rdt : 80 %) de 21d.

F = 68° (hexane).

Analyse $C_{11}H_9NO$ M = 171

	C	H	N
Calc. %	77,18	5,31	8,18
Tr.	76,96	5,30	8,20

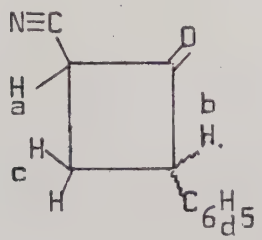
* mélange d'isomères cis trans

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N} = 2.240\ cm^{-1}$

$\nu_{C=O} = 1.780\text{-}1.795\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire $CDCl_3$



δ_{Ha} : 1 H massif centré à $4,20.10^{-6}$

δ_{Hb} : 1 H massif centré à $4,78.10^{-6}$

δ_{Hc} : 2 H massif centré à $2,05.10^{-6}$

δ_{Hd} : 5 H massif centré à $7,30.10^{-6}$

Hydrolyse de la cyano-2 méthyl-4 cyclobutanone 21a

Hydrolyse alcaline de la méthyl-4 cyano-2 cyclobutanone 21a

On agite pendant 15 minutes à 20°, 1 g (0,01 M) de méthyl-4 cyano-2 cyclobutanone 21a avec 2 ml de NaOH à 5 %. On neutralise par HCl à 20 %. Après extraction à l'éther, lavage et sèchage et évaporation du solvant, on obtient après distillation, 0,8 g (Rdt : 60 %) de méthyl-2 cyano-4 pentanoïque. 22

$Eb_{0,1} = 90\text{-}95°$ n_D^{22} 1,4519

Analyse $C_6H_9O_2N$ M = 127

	C	H	N
Calc. %	56,70	7,14	11,02
Tr.	57,08	7,26	10,90

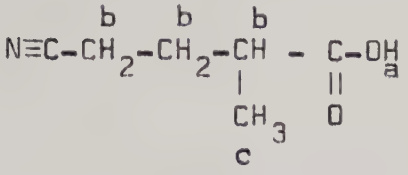
Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N} = 2.250\ cm^{-1}$

$\nu_{C=O} = 1.720\ cm^{-1}$

$\nu_{OH} = 3.300\ cm^{-1}$ à $2.500\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire $CDCl_3$



δ_{Ha} 1 H singulet à $10,9.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 5 H 2 massifs centrés à 2 et $2,5.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H 1 doublet centré à $1,3.10^{-6}$

Synthèse de l'acide α méthyl glutarique 23 par hydrolyse acide du méthyl-2-carbonitrile-4 butanoïque 22

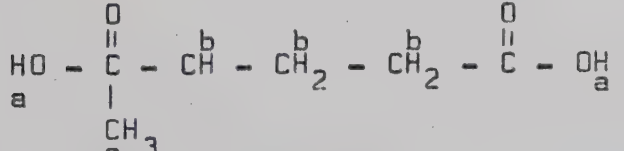
On chauffe à ébullition pendant 2 h, 1,27 g(0,01 M) de méthyl-2-carbonitrile-4 butanoïque 22 avec 8 ml de H_2SO_4 à 20 %. Après refroidissement, on extrait à l'éther et après lavage à l'eau, séchage et évaporation du solvant on obtient 0,9 g d'acide α méthyl glutarique fondant à 77° comparé à un échantillon d'acide α méthyl glutarique préparé par une voie univoque.

Point de fusion melangé F 77° (Litt. F 75-76°)(26).

Spectre Infra-Rouge CCl_4 ν_{OH} = 3500 2900 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ = 1720 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 2 H singulet à $11,3.10^{-6}$

δ_{Hb} 5 H 2 massifs centrés à 1.90 et $2,50.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet à $1,24.10^{-6}$

Synthèse du carboéthoxy-4 méthyl-2 glutarate de diéthyle

On dissout 11 g (0,18 M) d'éthylate de sodium dans 60 cc d'alcool éthylique. Après dissolution complète on

additionne en un goutte à goutte rapide 26 g (0,16 M) de malonate d'éthyle et on agite le tout une heure. On additionne ensuite 16 g (0,16 M) de l'α méthyl acrylate de méthyle et on n'observe aucun échauffement. Au bout de 36 heures, la solution a épaissie, on la traite avec 10 cc d'acide acétique glacial, puis on chasse l'alcool à l'évaporateur rotatif.

On extrait le résidu plusieurs fois à l'éther, on filtre la phase organique, on chasse à l'évaporateur rotatif les solvants, puis on distille l'huile brune. On isole 13 g de carbéthoxy-4 méthyl-2 glutarate de diéthyle $Eb_{0,05}$ = 103-105°.

Synthèse de l'acide α méthylglutarique

10 g de triester sont chauffés à 100° avec 15 cc d'acide chlorhydrique concentré et 45 cc d'eau, 15 heures après , on neutralise en partie l'acide chlorhydrique tout en restant à un pH acide, et on extrait la phase aqueuse alternativement à l'éther et au benzène. On chasse les solvants de la phase organique : on obtient 5,5 g d'huile que l'on solubilise dans le benzène. L'addition de quelques gouttes d'éther permet d'obtenir 2,25 g de cristaux blancs d'acide α méthyl glutarique 23 F=75-77° qu'on recristallise dans le benzène et qui fondent à F = 77-77,5°.

On distille les 2,5 g restant après avoir chassé les solvants des filtrats de cristallisations on obtient 2 g de liquide $Eb_{0,03}$ = 110 - 112° qui cristallise dans le récepteur. F = 77° (litt. F : 75 - 76°) (26).

Analyse de l'acide α méthyl glutarique $C_6H_{10}O_4$ M = 146

Calc. %	C	49,30	H	6,90
Tr.		49,31		6,97

Les spectres Infra-Rouge et de Résonance Magnétique Nucléaire de l'acide α méthyl glutarique préparé selon cette voie et par hydrolyse du méthyl-2 cyano-4 butanoïque sont identiques.

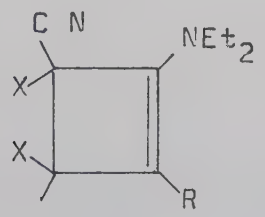
CHAPITRE II

CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES NITRILES α HALOGENES αβ ETHYLENIQUES. SYNTHESE D'HALOGENOAMINO-CYANOCYCLOBUTENES ET D'α HALOGENO α' CYANO CYCLOBUTANONES.
ESSAIS DE SYNTHESE DE CYCLOBUTADIENE.

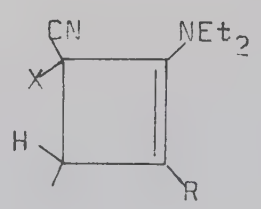
I - Cycloaddition des ynamines avec les nitriles α halogenés αβ éthylèniques.

Nous avons décrit au chapitre précèdent la réaction des ynamines avec les nitriles αβ éthylèniques qui engendre les aminocyanocyclobutènes 15.

Les nitriles halogenés αβ éthylèniques plus électrophiles devaient réagir facilement avec les ynamines pour conduire à des adduits tels que 16a ou 16b selon que l'on s'adresse aux nitriles αβ dihalogenés ou α halogenés αβ éthyleniques.



16a



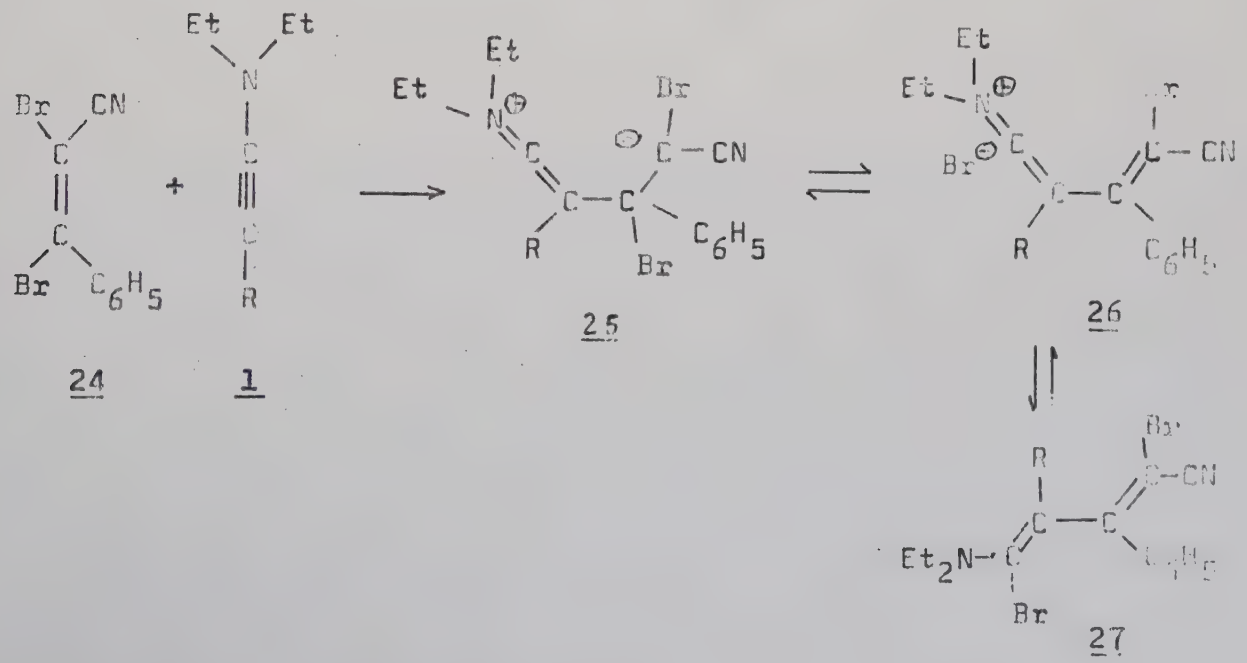
16b

Ces dérivés 16a et 16b pouvaient engendrer des cyclobutadiènes par une réaction de deshalogénation ou de dehydrohalogénation.

Comme les réactions de deshalogénation peuvent être effectuées à des températures plus basses que les dehydrohalogénations, notre choix s'est tout d'abord porté sur les nitriles αβ dihalogénés αβ éthylèniques.

En fait, la réaction des ynamines 1 (R=CH_3, ou C_6H_5) avec le nitrile dibromo-2,3 cinnamique ne conduit pas à l'adduit attendu 16a, mais à des polymères accompagnés de 40 % de nitrile dibromé.

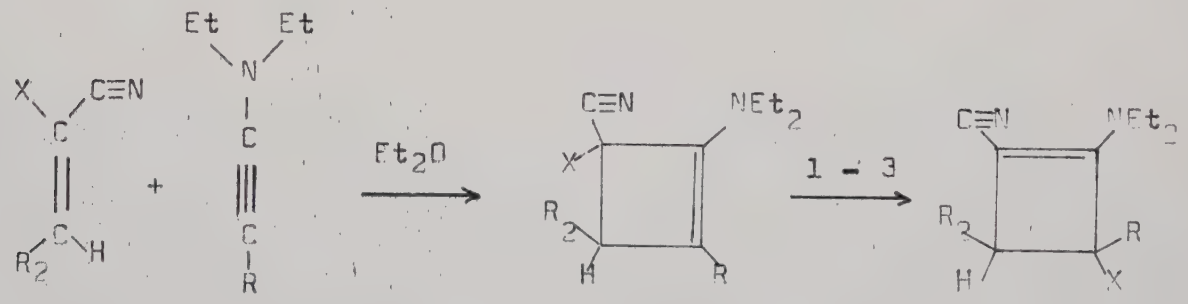
On peut expliquer ces résultats, en admettant que l'ion dipolaire intermédiaire 25 au lieu de se cycliser, se stabilise en éliminant l'halogène pour donner des dérivés butadiéniques tel que 26 et 27 qui se polymérisent en présence de l'ynamine n'ayant pas réagi.



La réaction des ynamines avec les nitriles α éthylèniques α halogénés a donné par contre des résultats positifs.

A) Synthèse de NNdiéthylamino-2 halogeno-3 cyano-1 cyclobutènes par cycloaddition des ynamines avec les nitriles α halogenés αβ éthylèniques.

La réaction des ynamines 1 avec les nitriles α halogenés αβ éthylèniques engendre avec de bons rendements (65 à 75 %) les NNdiéthylamino-2 halogeno-3 cyano-1 cyclobutènes 30, résultant d'une transposition 1-3 de l'halogène de l'adduit primaire 29 qui n'a été isolé que dans le cas où le radical de l'ynamine est un groupement carbethoxy ($R = -C(=O)OEt$).



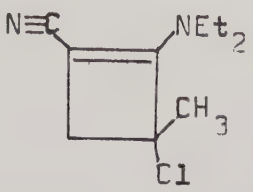
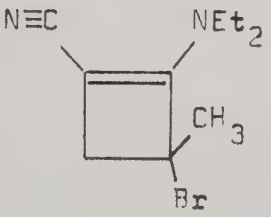
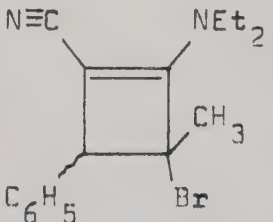
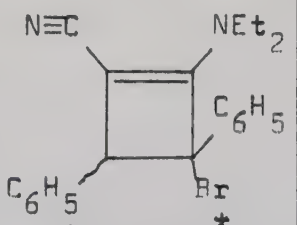
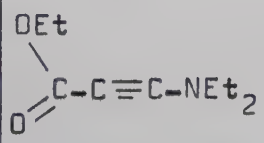
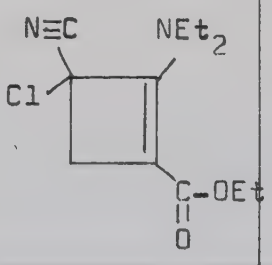
28 1 29 30

Lorsque la double liaison du nitrile n'est pas substituée en β (R_2 = H), la réaction avec le NNdiéthylaminopropyne ($R=CH_3$) est très exothermique à la température ordinaire. Elle a été effectuée dans l'éther entre 5° et 10°. Dans les autres cas, elle a été catalysée par du bromure de magnésium dans l'éther à des températures allant de 15° à 35°. Contrairement à ce qui avait été observé par Breslow avec des substrats d'enchaînement

similaire,les adduits 30 sont stables thermiquement (27). La structure des halogenoaminocyanocyclobutènes 30 est confirmée par leurs caractéristiques physiques et leur réactivité chimique. Dans le spectre Infra-Rouge, l'absorption due au nitrile se situe à 2180 cm^{-1} alors que celle de la double liaison C=C de l'énamine apparait à 1650 cm^{-1}. Cet enchainement énaminonitrile est également confirmé par une forte absorption en Ultra-Violet à 280 nm (ε 18000, Ether).

L'ensemble des résultats obtenus par cycloaddition des ynamines sur les nitriles α halogénés αβ éthylèniques est consigné dans le tableau III.

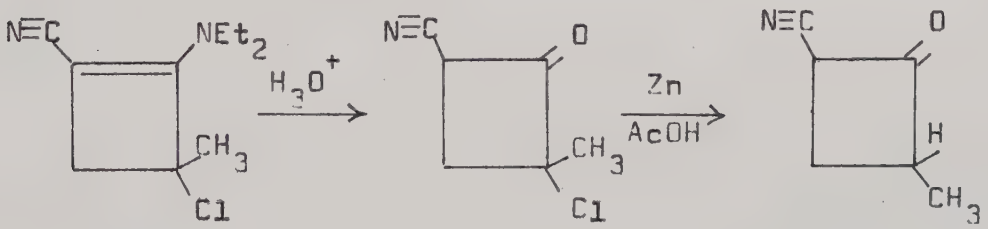
Tableau III

N°	Ynamine	nitrile	cyclobutène	IR film cm^{-1}	Rdt %
30a	$CH_3C\equiv C-NEt_2$	$CH_2 = C(Cl)(CN)$		1650 2180	70
30b	$CH_3C\equiv C-NEt_2$	$CH_2 = C(Br)(CN)$		1650 2180	65
30c	$CH_3C\equiv C-NEt_2$	$C_6H_5CH = C(Br)(CN)$ cis trans	 cis trans*	1650 2180	70
30d	$C_6H_5C\equiv C-NEt_2$	$C_6H_5CH = C(Br)(CN)$ cis trans	 cis trans*	nujol 1650 2180	65
29e		$CH_2 = C(Cl)(CN)$		1630 1690	30

* La stéréochimie de ces dérivés a été determinée d'après les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire voir Partie expérimentale et (29)(30).

B) Hydrolyse acide du NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30a. Synthèse d'α chloro α' cyanocyclobutanone.

Lorsque le chloroaminocyanocyclobutène 30a est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % à 25°, il engendre la chloro-2 méthyl-2 cyano-4 cyclobutanone 31 avec des rendements de 75 %. Cette chlorocyclobutanone est facilement réduite en cyclobutanone* 21a par le zinc dans l'acide acide.



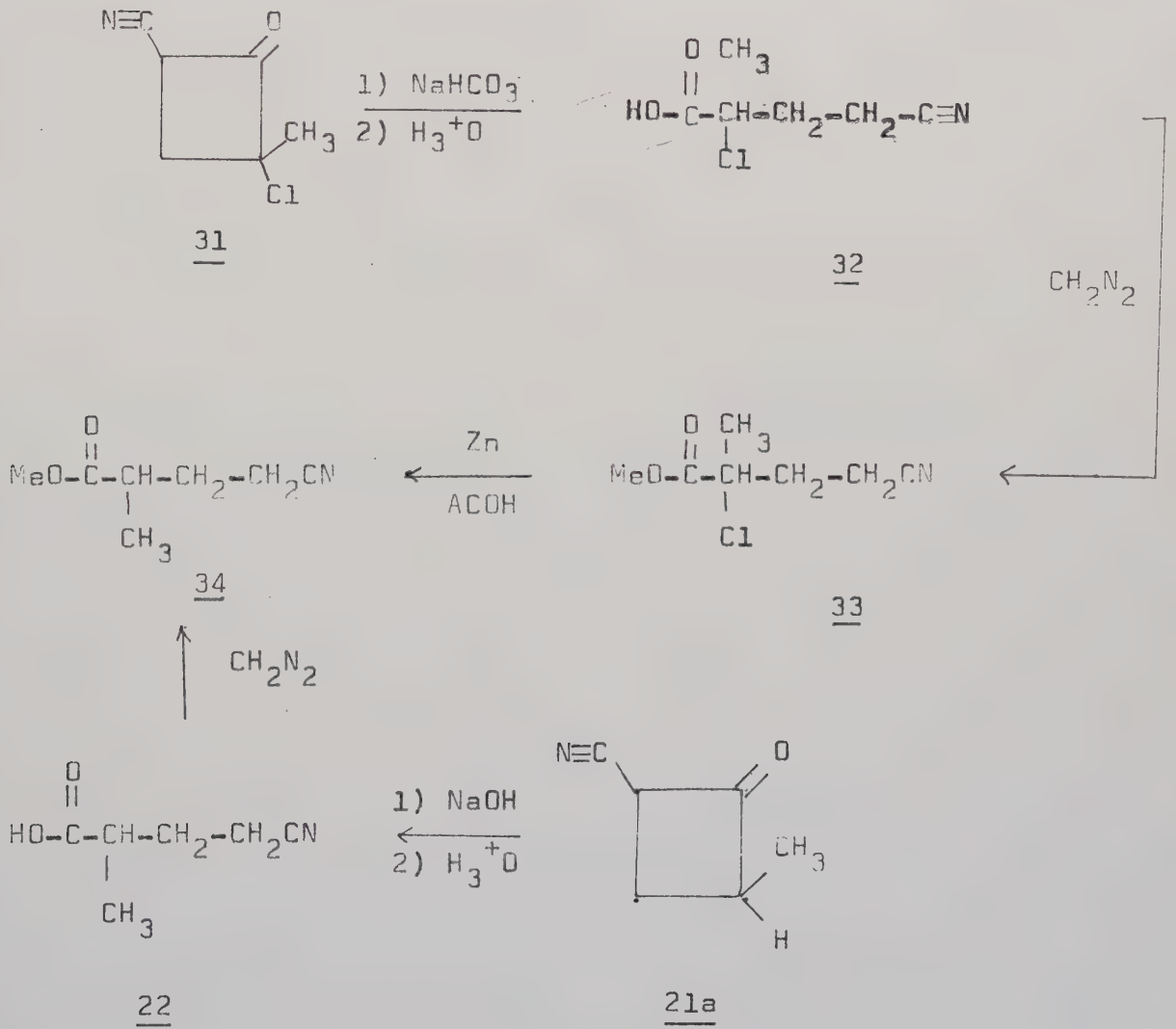
30a 31 21a

L'absorption Infra-Rouge due au carbonyle de la chlorocyclobutanone 31 se situe à 1810 cm^{-1} alors que celle de la fonction nitrile est située comme prévu à 2.240 cm^{-1}.

La chlorocyclobutanone 31 est ouverte par une solution de bicarbonate de sodium, en mononitrile de l'acide α chloro α méthylglutarique avec un rendement de 95 %. Nous n'observons pas dans ce cas, la regression de cycle que donne partiellement l'α chlorocyclobutanone (28). L'acide-nitrile 32 où le chlore est toujours porté par le carbone tertiaire conduit par

* La cyclobutanone 21a ainsi obtenue a été identifiée à celle qui a été preparée par hydrolyse acide du NN diéthyl amino-1 méthyl-2 cyano-4 cyclobutène.(Chapitre I, p.15).

esterification et réduction de l'halogène (zinc, acide acétique) au mononitrile de l'α méthylglutarate de méthyle 34 identifié avec un échantillon authentique preparé à partir de la méthyl-2 cyano-4 cyclobutanone 21 a (Chapitre I p.17).

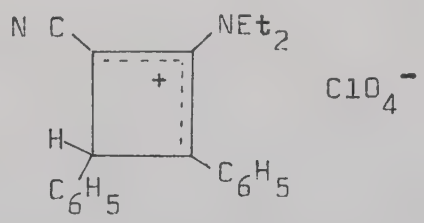


31 32 33 34 22 21a

II - Essais de synthèse de cyclobutadiène

Nous avons observé que les halogènes pourtant allyliques portés par les adduits 30 s'eliminent avec difficulté* au cours des réactions de β élimination qui nous interessent. En effet, cette élimination n'a pas lieu à la température ambiante sous l'action de bases fortes comme l'amidure ou l'hydrure de sodium. Le diéthylamidure de lithium, base encore plus forte que l'amidure, réagit par contre avec les adduits 30, même à basse température. Néanmoins, ce réactif ne provoque pas l'élimination de l'halogène, mais de façon inattendue, sa réduction.

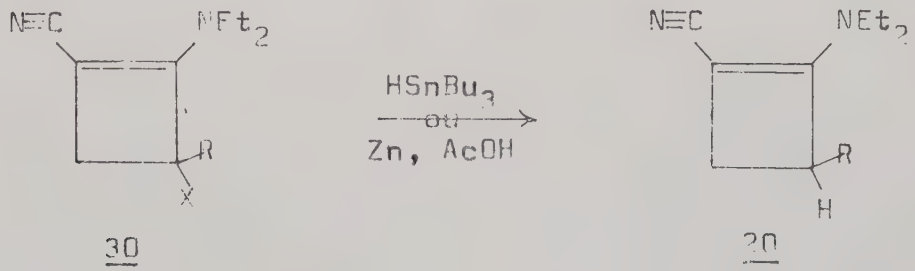
* Il faut néanmoins signaler que ces halogènes sont éliminés par les réactifs électrophiles comme le perchlorate d'argent. On observe, en effet, par action de ce réactif sur l'adduit 30 la formation de la quantité théorique de bromure d'argent même à -40°. Le cation formé par l'arrachement de l'anion Br^-,



a été traité, in situ, par l'hydrure de sodium en présence d'un excès d'acétylène dicarboxylate de méthyle, il ne conduit cependant pas à un produit de cycloaddition du cyclobutadiène avec le diester acétylènique, mais à une polymérisation importante.

Les adduits 30 sont, en effet, vinylogues d'α halogeno=nitriles et leur réduction par les réactifs classiques comme le zinc dans l'acide acétique ou l'hydrure de tributylétain est aisée.

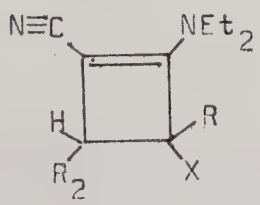
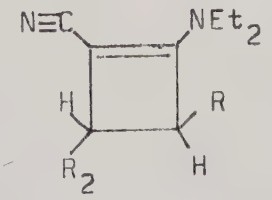
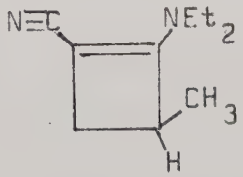
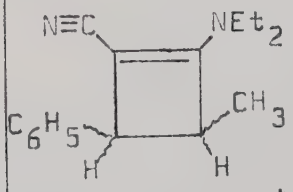
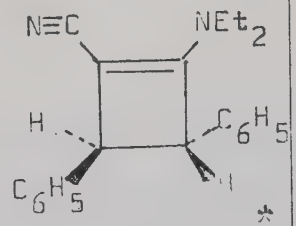
La réduction de 30a par l'hydrure de tributylétain, par exemple, conduit à l'aminocyanocyclobutène 20a identique à un échantillon preparé par action du NNdiéthylamino propyne sur l'acrylonitrile tandis la réduction des bromocyclobutènes 30c (cis trans) et 30d (cis trans) par le zinc dans l'acide acétique, engendre les cyclobutènes 20d et 20f avec de bons rendements.



30 20

Ces résultats qui confirment la structure des adduits 30 sont consignés dans le tableau IV.

Tableau IV

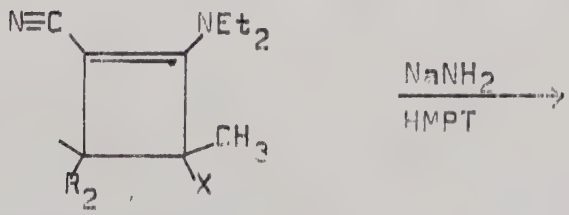
N°		Agent de Réduction		Rdt %
20a	$R = CH_3$ $R_2 = H$ $X = Cl$	$HSnBu_3$		60
20d	$R = CH_3$ $R_2 = C_6H_5$ $X = Br$ cis trans	Zn, AcOH	 *	76
20f	$R = C_6H_5$ $R_2 = C_6H_5$ $X = Br$ cis trans	Zn, AcOH	 *	77

* La stéréochimie de ces dérivés a été determinée d'après les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire - voir Partie Expérimentale et (29).

Si la réduction de ces dérivés est facile, la β élimination par les bases est par contre laborieuse puisqu'elle n'a pas lieu à la température ordinaire soit par l'hydrure soit par l'amidure de sodium. Avec ces bases fortes, elle ne se déclanche qu'à 50° en présence d'hexaméthylphosphotriamide.

A) Elimination par les bases de cycloadduits 30 (R = CH_3)

1) L'action de l'amidure de sodium dans l'hexaméthylphosphotriamide à 50° engendre, comme on pouvait s'y attendre, les méthylènecyclobutènes 35 avec des rendements de 65 %.



30a (X = Cl, R_2 = H) 35a (R_2 = H)

30c (X = Br, R_2 = C_6H_5) 35c (R_2 = C_6H_5)

La structure des méthylène-cyclobutènes est confirmée par leurs caractéristiques physiques.

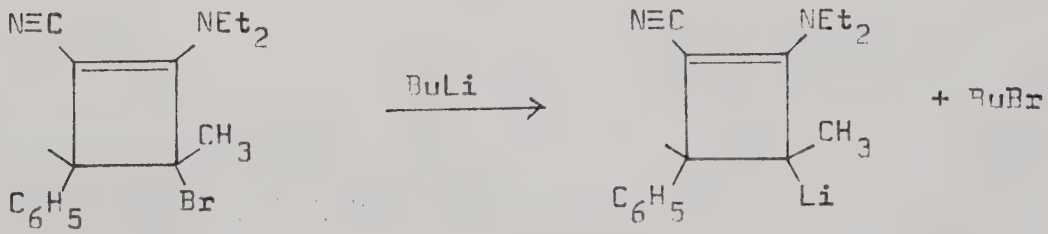
On remarque, dans le spectre Infra-Rouge, la bande intense due au groupement nitrile à 2.175 cm^{-1}, une bande à 1.660 cm^{-1} attribuable à la double liaison exocyclique, alors que la double liaison de l'énamine est abaissée à 1.620 cm^{-1}.

Le spectre Ultra-Violet (cyclohexane) présente une absorption intense à 333 nm (17.800) ($CHCl_3$).

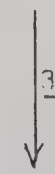
Le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire, en particulier,

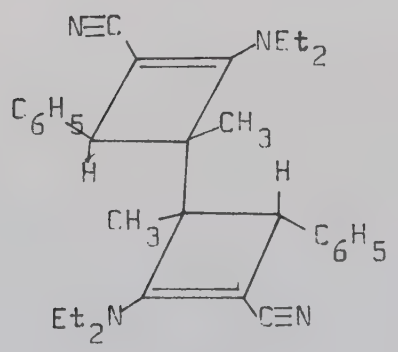
présente deux signaux centrés vers $4,8.10^{-6}$ et $5,1.10^{-6}$ qui sont attribuables aux protons vinyliques du méthylène exocycliques.

2) L'action du butyl-lithium sur le bromo-cyclobutène 30c, ne conduit pas au produit d'élimination, mais à côté de polymères et de produits non définis, au dérivé de dunlication 37 (Rdt 20 %). Ce dérivé résulte d'une réaction de Wurtz entre l'adduit 30c n'ayant pas réagi et le cyclobutène lithié 36 formé par une réaction d'échange brome métal entre le butyl-lithium et 30c.



30c 36





37

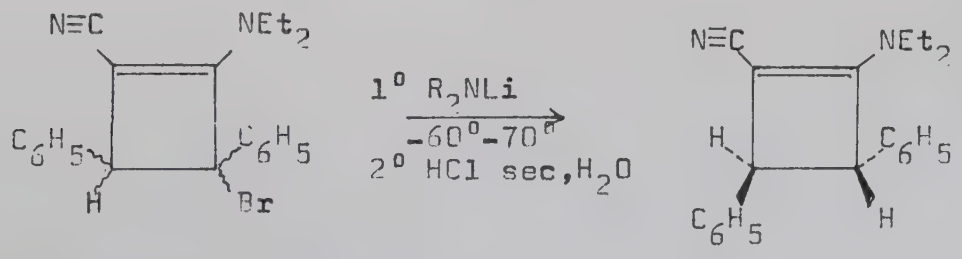
La structure de ce bicyclobutène 37 (M = 478) est confirmée par ses caractéristiques physiques.

Il présente en Infra-Rouge des absorptions intenses à 2180 cm^{-1} ($\nu_{C\equiv N}$) et 1630 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$). Alors qu'en Ultra-Violet ($CHCl_3$) l'absorption se situe à 282 nm (ε = 30.200).

La stéréochimie de 37 est établie à partir de son spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$). Le singulet à $0,92.10^{-6}$ correspondant à 6 H, montre en effet que les deux groupements méthyles sont cis par rapport aux phényles (Des exemples analogues sont décrits dans la littérature (29).

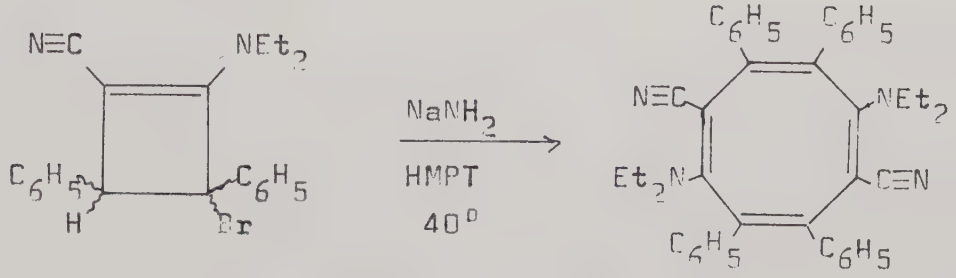
B) Elimination par les bases des cycloadduits 30d (R = C_6H_5)

1) Les adduits 30d (mélange cis trans) ne possèdent qu'un seul hydrogène capable d'initier la dehydrohalogènation. Or, bien que de tels hydrogènes doivent avoir une certaine acidité, nous avons observé que la réaction des NNdiéthyl ou du NN-diisopropylamidure de lithium à -50° conduit, en fait après hydrolyse au seul produit de réduction 20f (Rdt 50%) qui a été identifié à l'échantillon issu de la réduction de 30d par le zinc dans l'acide acétique.



30d(cis trans) 20f

2) Lorsque 30d est traité par l'amidure de sodium dans l'hexaméthylphosphotriamide, la réaction commence à 40° et l'on isole dans ces conditions, à côté de polymères, un dimère du cyclobutadiène attendu avec un rendement de 5 % et auquel nous attribuons la structure 38.



30d 38

3) Etude du dimère de cyclobutadiène 38

La structure 38 que nous attribuons au dimère (M/e=600, 70 eV) est compatible avec les caractéristiques physiques et sa réactivité chimique.

a) Propriétés physicochimiques :

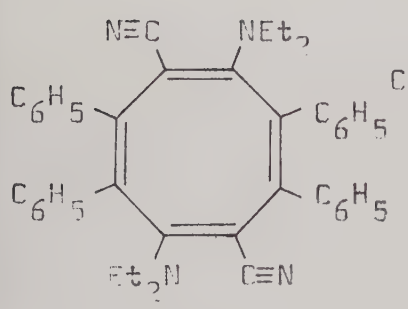
La structure cyclooctatétraénique est confirmée par le spectre Ultra-Violet ($CHCl_3$) qui présente une forte absorption à 304 nm ε = 31.000 et un large épaulement dans le visible tout à fait conforme au spectre décrit pour des cyclooctatétraènes d'enchaînement voisin (20b).

La présence en Infra-Rouge d'une seule bande nitrile à 2.180 cm^{-1} est caractéristique des nitriles $\alpha\beta$ éthylèniques conjugués avec un groupement amino.

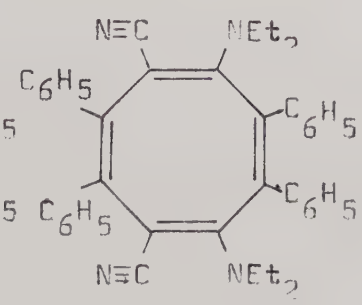
D'autre part, dans le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire,

les pics correspondant aux protons aromatiques se présentant en deux singulets à $7,2.10^{-6}$ et $7,3.10^{-6}$ d'égale intensité.

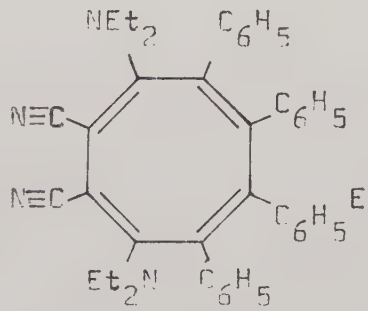
Parmi les cyclooctatétraènes isomères, a priori possibles, seules les structures 38, 39, 40 et 41 sont compatibles avec les données physicochimiques.



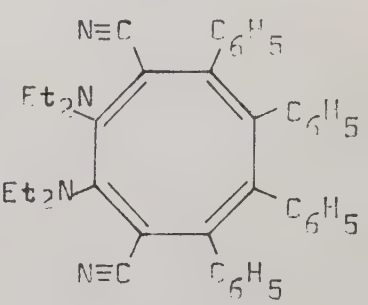
38



39



40

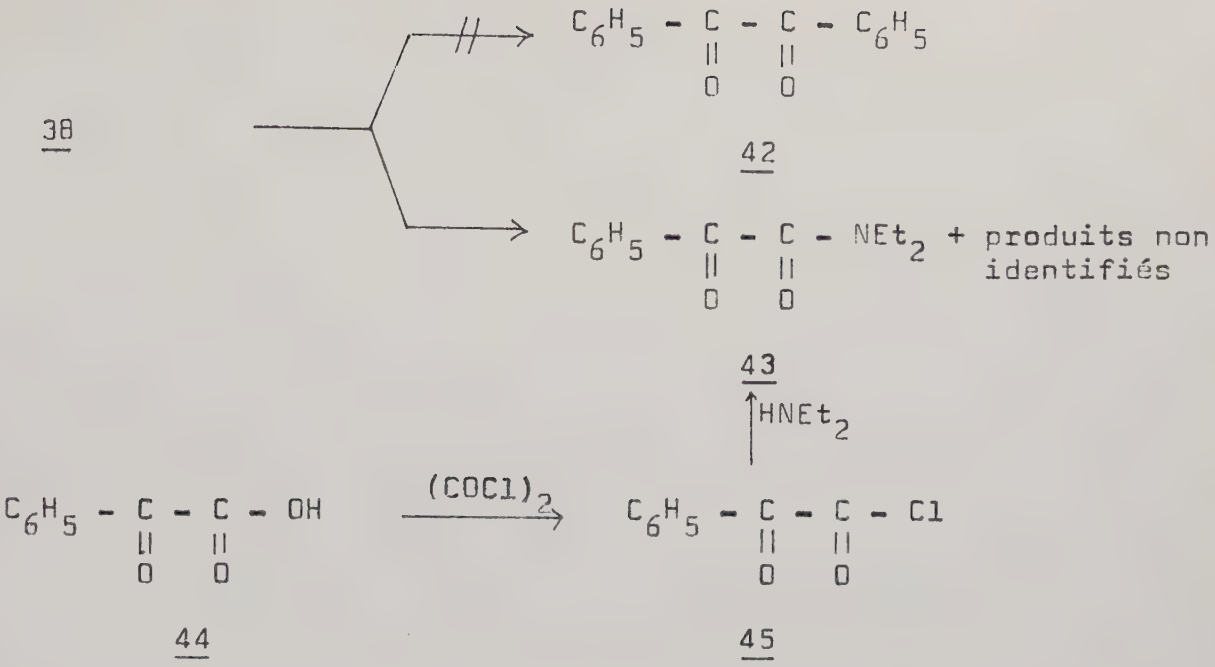


41

b) Réactivité chimique

L'ozonolyse de ce dimère dans le méthanol (31)* permet d'éliminer les structures 40 et 41 puisqu'on ne détecte pas de benzyle 42 dans les produits d'ozonolyse. On peut, par contre, séparer le NNdiéthylaminophénylglyoxamide 43 qui a été identifié à un échantillon authentique preparé à partir du chlorure d'acide correspondant (32).

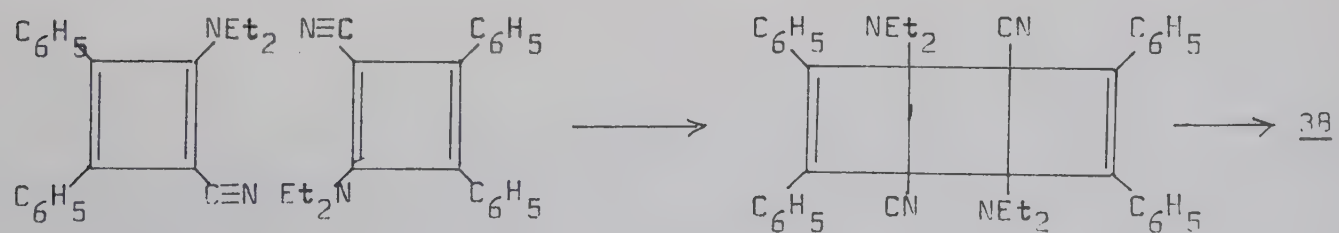
* Conditions dans lesquelles la réaction d'ozonolyse n'est pas compliquée par l'isomérie de valence du cyclooctatétraène.



L'hydrolyse de ce dimère ne permet pas de choisir de façon certaine entre les isomères 38 et 39 puisque conduite en milieu acide ou basique dilué, elle laisse le dimère inchangé tandis qu'en présence d'acide chlorhydrique concentré, elle engendre des polymères et des produits non définis.

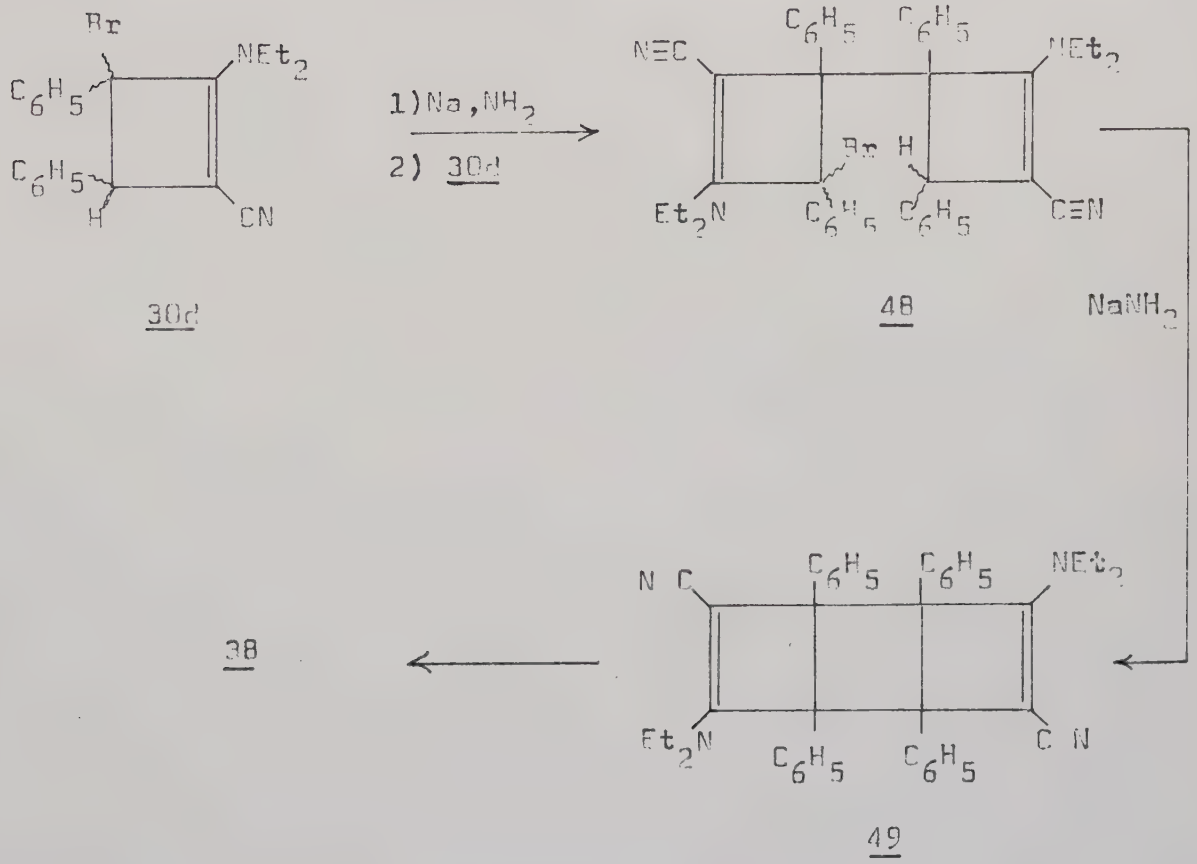
Néanmoins, le cyclooctatétraène 38 nous semble plus probable que 39.

En effet, si le cyclooctatétraène est engendré par dimérisation du cyclobutadiène 45, la polarité des fonctions énamino-nitriles doit favoriser le processus de cycloaddition conduisant au tricyclooctadiène 47 précurseur de 38.



46 46 47

Par ailleurs, le cyclooctatétraène peut être formé à partir de l'amino-bromo cyclobutène 30d par deux substitutions successives (33), la première réaction de duplication doit conduire à 48 qui se cyclise en tricyclooctadiène 49 également précurseur de 38.



30d 48 38 49

CONCLUSION.

La réaction des ynamines avec les nitriles αβ éthylèniques engendre avec d'excellents rendements les halogènocyanocyclobutènes 30.

Bien qu'il ne nous ait pas été possible d'obtenir de cyclobutadiène, par réaction de β élimination à partir de l'adduit 30d, ces dérivés sont néanmoins susceptibles de conduire à de nouvelles synthèses en série cyclobutènique.

Leur réduction facile en aminocyanocyclobutènes 20 permet de synthétiser certains de ces dérivés, lorsque l'action des ynamines sur les nitriles αβ éthylèniques est difficile comme c'est le cas avec le nitrile cinnamique et le NNdiéthylphénylacétylène.

Leur hydrolyse permet d'accèder à des cyanocyclobutanones α halogenées. Lorsque l'élimination exocyclique est possible, ils engendrent avec de bons rendements les méthylène-aminocyanocyclobutènes 35.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - MATIERES PREMIERES

A) Les Ynamines :

Pour le NNdiéthylamino-1 propyne et le NNdiéthylamino-1 phényl-2 acétylène voir Chapitre I, Partie Expérimentale, p. 19

Le NNdiéthylamino-3 propiolate d'éthyle a été préparé selon (5d).

B) Les nitriles Ethylèniques halogenés :

Le chloro-2 arylonitrile est commercial.

1) Synthèse du bromo-2 acrylonitrile (34)

a) Dibromo-2-3 propionitrile.

On ajoute une solution de 32 g de brome (0,2 M) dans 10 ml de tétrachlorure de carbone à 10,6 g (0,2 M) d'acrylonitrile dans 10 ml de tétrachlorure. On laisse agiter à la température ordinaire jusqu'à ce que la décoloration se produise. La distillation du solvant laisse 42,2 g d'un résidu qui est purifié par distillation sous pression réduite.

Eb_{22} 97 - 100° n_D^{21} 1,546 36,1 g . Rdt % 86

(litt. n_D^{20} 1,545) (35)

b) Bromo-2 acrylonitrile

On ajoute 20 g de cyanure de potassium à une solution de 25 g (1,17 M) de dibromo-2-3 propionitrile dans 400 ml de

Chloroforme contenant quelques gouttes d'eau et 1 g d'hydroquinone. La réaction est exothermique. Lorsque l'addition est terminée, on maintient l'agitation pendant deux heures, puis on porte à reflux pendant cinq minutes. Après refroidissement, les sels de potassium sont filtrés et lavés au chloroforme. Après avoir séché le filtrat sur chlorure de calcium, le chloroforme est distillé à la pression ordinaire, avec une colonne à remplissage. Le résidu est rapidement distillé à la flamme. On obtient 3,75 g (Rdt % 25) de bromo-2 acrylonitrile

Eb_{760} : 110 - 120°(Litt. Eb_{740} 116°).

Spectre Infra-Rouge : $\nu_{C\equiv N}$ = 2.230 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ = 1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)

2 H vinyliques δ_{Ha} $6,36.10^{-6}$

δ_{Hb} $6,70.10^{-6}$

2) Synthèse du bromo-2 cinnamonitrile (37)

a) phényl-3 dibromo-2,3 propionitrile (36)

On ajoute à 0°, 32 g de brome (0,2 M) à une solution de 25,8 g (0,2 M) de nitrile cinnamique dans 100 ml de tétrachlorure de carbone. Lorsque l'addition est terminée, on maintient l'agitation à la température ordinaire pendant 15 heures. Le nitrile dibromé précipite. Le solvant est évaporé de moitié et le nitrile est filtré. 50 g Rdt % 86. F :195° (EtOH)

b) Bromo-2 cinnamonitrile

A 28,9 g d'α phényl-3 dibromo-2,3 propionitrile (0,1 M) dissous dans 400 ml d'éthanol absolu, on ajoute 8,5 g (0,1 M) de pipéridine. La précipitation du bromhydrate commence immédiatement. Après quatre heures de chauffage à la température d'ébullition de l'éthanol et refroidissement, le mélange est versé dans l'eau glacé, puis extrait à l'éther.
Après séchage et évaporation du solvant, le résidu est distillé sous pression réduite. On obtient 11,5 g de nitrile α bromé.
Rdt % 55 Eb_{25} 150 - 155° (litt.Eb_{12} 135 - 150°)
(mélange trans-cis 60 - 40:SE 30 5 % 150°) n_D^{24} = 1,627
(n_D^{23} 1,625).
Spectre Infra-Rouge : $\nu_{C\equiv N}$ 2.210 cm^{-1}
$\nu_{C=C}$ 1.610 cm^{-1}

3) Synthèse du dibromo-2,3 cinnamonitrile (38)

a) Nitrile phényl-propiolique (38)

On prépare le bromure d'éthylmagnésium à partir de 55 g (0,5 M) de bromure d'éthyle et de (0,55 A) 13,5 g de magnésium et 300 ml d'éther. On ajoute alors 46 g (0,45 M) de phénylacétylène à la température ordinaire. On porte ensuite le mélange à ébullition pendant trente minutes. Cette solution est alors additionnée à 0° sous N_2 à une solution de 31 g (0,5 M) de chlorure de cyanogène dans 100 ml d'éther. Après l'addition, on laisse le mélange pendant deux heures à la température ordinaire. Après le traitement habituel, le nitrile acétylènique est rectifié sous pression réduite. 38 g (Rdt % 60). Eb_{16} : 95 - 100° (litt. Eb_{17} 105°).

Spectre Infra-Rouge (film) 2.280 cm^{-1} (F)

2.200 cm^{-1} (f)

2.140 cm^{-1} (f)

b) Dibromo-2,3 cinnamonitrile

On agite pendant 24 heures à 25°, 25,4 g (0,2 M) de nitrile phénylpropiolique et 32 g de brome (0,2 M) dans 150 ml de chloroforme. Après évaporation du chloroforme, le résidu est distillé sous pression réduite. 50 g (Rdt % 80)

$Eb_{0,4}$ 110° 115° n_D^{22} = 1,6460 (mélange trans cis 65-35)

(CPG SE 30 5 % 150°)

Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2.220 cm^{-1}

II - CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES NITRILES αβ ETHYLENIQUES HALOGENES.

A) Synthèse des NNdiéthylamino-2 halogèno-3 cyano-1 cyclobutènes 30 et 29.

1) Essai de cycloaddition du NNdiéthylamino-1 phényl-3 acétylène sur le nitrile dibromo-2,3 cinnamique

On ajoute à 5°, sous courant d'azote, 3,5 g (210^{-2}M) de NNdiéthylamino-1 phényl-2 acétylène dans 10 ml d'éther, à une solution de 5,74 g (210^{-2} M) de nitrile dibromo-2,3 cinnamique dans 40 ml d'éther contenant 210^{-2}M de bromure de magnésium. On laisse ensuite la température s'élever jusqu'à 20°. Après une heure, l'ynamine ayant complètement disparu (IR), le mélange est refroidi à 10° et traité par 15 ml d'eau. Après extraction à l'acétate d'éthyle et traitement habituel, l'évaporation des solvants laisse un résidu (9 g) qui est purifié par

passage sur alumine (activité 2-3).

Un mélange hexane benzène (20/1) permet de récupérer 2,5 g de nitrile dibromocinnamique inchangé (40 %). D'autres mélanges (benzène-hexane 1/1, benzène pur, acétate d'éthyle) ne permettent d'éluer que des polymères.

2) Cycloaddition des Ynamines avec les nitriles α halogenés αβ éthyléniques

Méthode Générale :

Méthode A : On ajoute, sous courant d'azote à 5°C, une solution molaire de nitrile halogené dans l'éther à une solution molaire d'ynamine dans l'éther en quantités stoechiométriques. L'addition est terminée en quinze minutes. On agite ensuite pendant une heure à la température ordinaire. Après évaporation de l'éther, le résidu est chromatographié sur alumine (activité 2-3) (Eluant hexane-benzène 1/1) avant d'être distillé.

Méthode B : voir partie expérimentale du Chapitre I

Méthode C : p. 20

NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30a ($R=CH_3$, $R'=H$, $X=Cl$).

Méthode A : A partir de 3,5 g de chloro-2 acrylonitrile (11b) et de 4,4 g de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 6 g de 30a (Rdt : 75 %). $Eb_{0,05}$ 95° n_D^{23} 1,5270

Analyse $C_{10}H_{15}ClN_2$ M = 198,5

	C	H	N	Cl
Calc. %	60,44	7,61	14,10	17,84
Tr.	60,15	7,56	13,98	17,35

Caractéristiques Physiques :

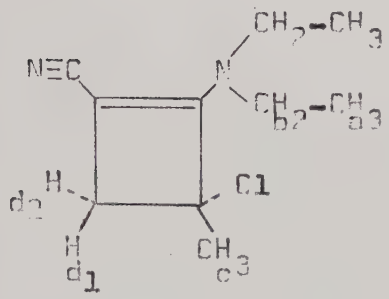
Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.650 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (éther)

λ_{max} : 280 nm ε = 18.000

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,24.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " " $3,38.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,81.10^{-6}$

$\delta_{H_{d_1}}$ 1 H doublet centré à $3,80.10^{-6}$

$\delta_{H_{d_2}}$ 1 H doublet " " $3,65.10^{-6}$

$J_{d_1 d_2}$ = 9,2 Hz

NNdiéthylamino-2 bromo-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30 b (R = CH_3, R' = H, X = Br)

Méthode A : A partir de 3,75 g de bromo-2 acrylonitrile et de 3,12 g de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 4,5 g de 30b (Rdt : 65 %).

$Eb_{0,03}$ 97° n_D^{22} 1,550

Analyse $C_{10}H_{15}BrN_2$ M = 242

	C	H	N	Br
Calc. %	49,39	6,22	11,52	32,86
Tr.	49,30	6,17	11,58	33,04

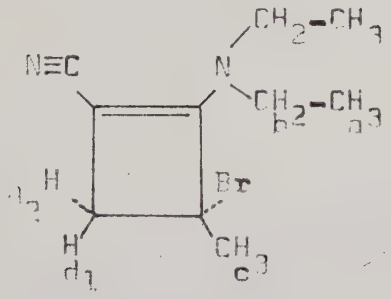
Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.650 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} : 290 nm ε = 16.000

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,20.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,38.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,95.10^{-6}$

δ_{H_1} 1 H doublet centré à $3,05.10^{-6}$

δ_{H_2} 1 H doublet " à $2,70.10^{-6}$

$J_{d_1 d_2} = 9,4$ Hz

NNdiéthylamino-2 bromo-3 méthyl-3 phényl-4 cyano-1 cyclobutène 30c (R = CH_3, R' = C_6H_5, X = Br)

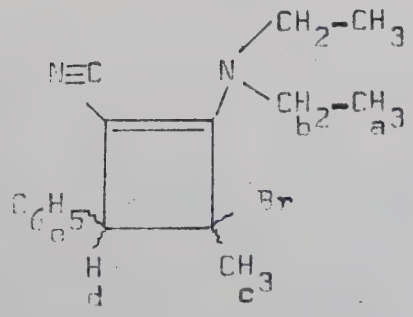
Méthode B : (addition entre 10 et 15°). A partir de 7 g ($6,3.10^{-2}$ M) de NNdiéthylaminopropyne et de 10,4 g (5.10^{-2} M) de nitrile bromo-2 cinnamique, on obtient après chromatographie sur alumine 11,2 g de 30 c (Rdt : 70 %). C'est une huile incristallisable constituée d'un mélange cis trans (70-30 RMN(37).

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.650 cm^{-1}

Spectre de Resonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,21.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " " $3,38.10^{-6}$.

δ_{Hc} 3 H 2 singulets à $1,33^{a)}$ et $2,05^{b)}.10^{-6}$

δ_{H_d} 1 H 2 singulets à $3,80^{c)}$ et $4,40^{d)}.10^{-6}$

δ_{H_e} 5 H 1 singulet à $7,20.10^{-6}$

a) Méthyle cis par rapport au phényle

b) Méthyle trans par rapport au phényle — rapport des intensités 70:30

c) H cis par rapport au brome

d) H trans par rapport au brome

NNdiéthylamino-2 bromo-3 diphényl-3,4 cyano-1 cyclobutène 30d ($R=R' = C_6H_5$, $X = Br$)

Méthode B : (addition à 30°). A partir de 14 g (0,079 M) de NNdiéthylaminophénylacétylène et de 12 g (0,062 M) de nitrile bromo-2 cinnamique, on obtient 17 g (Rdt : 65 %) de 30d après chromatographie. Par cristallisation fractionnée à l'éther, on isole 8 g d'un isomère pur (cis).

F = 116° (cyclohexane).

Analyse $C_{21}H_{21}N_2Br$ M = 381

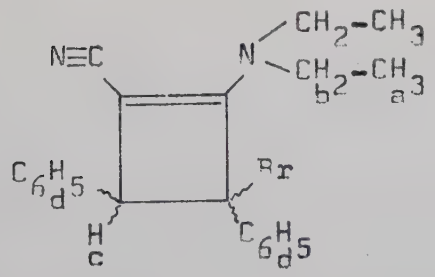
	C	H	N	Br
Calc. %	66,19	5,56	7,35	20,96
Tr.	66,39	5,59	7,47	20,70

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.650 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4) :



δ_{Ha} 6 H massif centré à $1,34.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H " " à $2,44.10^{-6}$

δ_{Hc} 1 H 2 singulets à 3,98 a) et 4,72 b) 10^{-6}

δ_{Hd} 10 H 2 " à 7 et $7,2.10^{-6}$

a) H cis par rapport au phényle (38)

b) H cis par rapport au brome

rapport cis trans 65/35

isomère F 116°(cis) δ_{Hc} $4,72.10^{-6}$(s)

δ_{Hd} $7,2.10^{-6}$(s)

NNdiéthylamino-2 carbethoxy-1 chloro-3 cyano-3 cyclobutène 29c

Méthode B : à 20° - à partir de 1,8 g (2.10^{-2}M) de chloro-2 acrylonitrile et de 3,3 g (2.10^{-2}N) de NNdiéthylamino-3 propiolate d'éthyle, on obtient après chromatographie sur colonne d'alumine (activité 2 3, éluant hexane-benzène 1 1) et distillation sous pression réduite, 1,7 g de 29c (Rdt % 33).

$Eb_{0,01} = 100°$ $\quad n_D^{25} = 1,5164$

Analyse : $C_{12}H_{17}N_2O_2Cl$ $\quad M = 256$

	C	H	N	Cl
Calc. %	56,15	6,68	10,91	13,9?
tr.	55,52	7,01	11,03	12,98

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (film) : $\nu_{C\equiv N} = 2.240\ cm^{-1}$ (très faible)

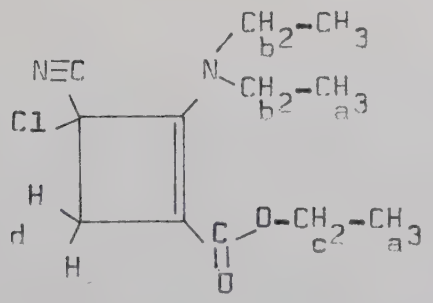
$\nu_{C=O} = 1.690\ cm^{-1}$

$\nu_{N-C=C} = 1.630\ cm^{-1}$

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) : λ_{max} : 310 nm

ε 17100

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4) :



δ_{Ha} 9 H triplet centré à $1,23.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H 2 quadruplets " à 3,58 et $3,60.10^{-6}$

δ_{He} 2 H quadruplet centré à $4,30.10^{-6}$

δ_{Hd} 2 H 2 doublets centrés à 2,8 et $3,30.10^{-6}$

J = 10 Hz

B) Hydrolyse acide du NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30a

Chloro -3 méthyl-3 cyano-2 cyclobutanone 31 par hydrolyse du NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30a.

On ajoute à 20°, 1,8 g (0,01 M) de NNdiéthylamino-2 chloro-3 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 30a à 2 ml de HCl à 10 %. Au bout de 15 minutes, on extrait à l'éther et on évapore le solvant. Le résidu est à nouveau agité avec 2 ml de HCl à 10 % pendant 45 minutes. Après extraction à l'éther, on obtient 1,6 g d'une huile qui après distillation sous pression réduite fournit 1,05 g de 31 (Rdt : 75 %).

$Eb_{0,5}$: 66° n_D^{22} 1,4729

Analyse C_6H_6ClON M = 143,5

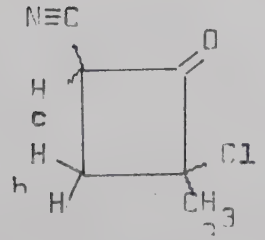
	C	H	N	Cl
Calc. %	50,18	4,21	9,75	24,61
Tr.	50,53	4,33	9,72	24,96

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N} = 2.250\ cm^{-1}$

$\nu_{C=O} = 1.810\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 3 H 2 singulets* à 1,70 et 1,74.10^{-6}

δ_{Hb} 2 H massif centré à 2,73.10^{-6}

δ_{Hc} 1 H " " " 4,32.10^{-6}

* 2 diastéréoisomères, rapport des intensités 40/60

Méthyl-2 chloro-2 cyano-4 butanoïque 32

On agite à 20°, 700 mg de chloro-3 méthyl-3 cyano-2 cyclobutanone 31 avec 5 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Au bout de 5 minutes, le produit s'est entièrement solubilisé. On acidifie par HCl, on extrait à l'éther et on recueille 500 mg de 31 (Rdt : 94 %).

$Eb_{0,01}$ 127° n_D^{22} 1,4832

Analyse $C_6H_8O_2NCl$ M = 161,5

	C	H	N	Cl
Calc. %	44,60	5,00	8,67	21,95
Tr.	44,30	5,00	8,79	22,05

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge : CCl_4

ν_{OH} = 3.500 - 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C\equiv N}$ = 2.260 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1720 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)

δ_{Ha} : 1 H singulet à 10,73.10^{-6} (mobile par dilution)

δ_{Hb} : 3 H singulet à 1,80.10^{-6}

δ_{Hc} : massif étalé de 2,1 à 2,8.10^{-6}

Méthyl-2 chloro-2 cyano-4 butanoate de méthyle 33

3,2 g (2.10^{-2} M) de 32 sont estérifiés par une solution de diazométhane dans l'éther préparée à partir de 5 g de nitrométhylurée dans 60 ml d'éther et de 20 ml de KOH à 40 %. On obtient 3,4 g d'ester 33 (Rdt : 98 %).

$Eb_{0,01}$ 66-68° n_D^{24} = 1,4545

Analyse $C_7H_{10}O_2NCl$ M = 175,6

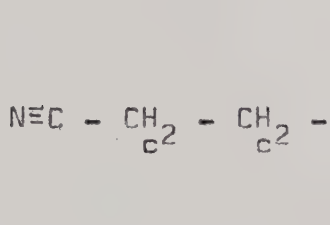
	C	H	N	Cl
Calc. %	47,88	5,75	7,99	20,21
Tr.	48,01	5,70	8,12	20,11

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (film) $\nu_{C\equiv N}$: 2.255 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1.740 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3 H singulet à $3,79.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,80.10^{-6}$

δ_{Hc} 4 H massif centré à $2,50.10^{-6}$

Méthyl-2 cyano-4 butanoate de méthyle 34

1) Par estérification du méthyl-2 cyano-4 butanoïque

400 mg de méthyl-2 cyano-4 butanoïque sont estérifiées par une solution de diazométhane dans l'éther preparée à partir de 1,4 g de nitrosométhylurée dans 20 ml d'éther et de 6 ml de KOH à 40 %. On obtient ainsi 500 mg de 34.

$Eb_{0,03}$ 51° n_D^{25} 1,4279

Analyse $C_7H_{11}O_2N$ M = 141

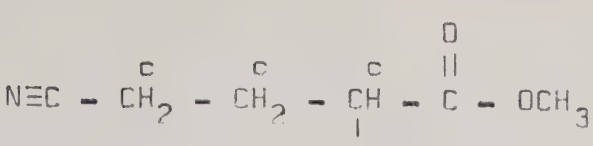
	C	H	N
Calc. %	59,54	7,85	9,91
Tr.	58,92	8,07	10,20

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C\equiv N}$: 2.250 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1.740 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4) :



δ_{Ha}	3 H	singulet 3,62.10^{-6}
δ_{Hb}	3 H	doublet à 1,20.10^{-6}
δ_{Hc}	5 H	2 massifs centrés 1,90 et 2,50.10^{-6}

2) Par réduction de 33

On ajoute à 10°, 1,8 g (10^{-2} M) de 33 à un mélange de 5 g de zinc, 1,66 g de KI et 100 ml d'acide acétique. Après addition, l'agitation est maintenue pendant 12 h à 20-25°. On filtre les sels de zinc, le filtrat est additionné d'eau, extrait à l'éther, traité au bicarbonate. On obtient 1,3 g de 34 (Rdt 93 %), $Eb_{0,03}$ 51° n_D^{25} 1,4279. IR et RMN identiques à ceux d'un échantillon authentique préparé par estérification de 22.

Méthyl-3 cyano-1 cyclobutanone 21a par réduction de la méthyl-3 chloro-3 cyano-1 cyclobutanone 31.

On ajoute à 10°, 1,5 g de 31 à un mélange de 5 g de zinc, 1,66 g de KI dans 96 ml d'acide acétique. Après l'addition, on agite 1 h à 20-25°. Après filtration et extraction à l'éther, on distille 0,3 g de 21a (Rdt. : 30 %), $Eb_{0,1}$ 60°, n_D^{25} 1,4680. IR et RMN identiques à un échantillon authentique préparé au chapitre précédent Partie Expérimentale p.28.

Réduction des amino-cyclobutènes halogénés 30

NNdiéthylamino-2 méthyl-3 cyano-1 cyclobutène 20a par réduction du NNdiéthylamino-2 méthyl-3 chloro-3 cyano-1 cyclobutène 30a

L'hydrure de tributylétain a été préparé selon H.K.Kuivila et

O.F. Beumel (39). On agite à la température ordinaire pendant 1 h 30, 1,3 g de 30 a avec 2,8 g d'hydrure de tributylétain et 36 mg d'azobisisobutyronitrile dans 2 ml de cyclohexane. Le mélange est ensuite porté à 100° pendant 45 minutes. On chasse le solvant et on distille 2 fois avec une colonne Nester-Faust. On obtient 750 mg de 20a (Rdt 60 %).

$Eb_{0,03}$ 56-58° $n_D^{22} = 1,5152$

Les spectres de IR et RMN sont identiques à ceux d'un échantillon authentique préparé au Chapitre I p.23.

Réduction des amino bromocyanocyclobutènes 30 en amino cyano cyclobutènes

Méthode Générale.

Mode opératoire : 10^{-2} M d'amino cyanocyclobutène 30 est réduit en 1 h par 1 g de zinc dans 10 ml d'acide acétique à 20°. On filtre l'extrait à l'éther et on cristallise les amino cyanocyclobutènes du type 20.

NNdiéthylamino-2 méthyl-3 phényl-4 cyano-1 cyclobutène 20d

A partir de 1,7 g (10^{-2} M) de 30c, (R = CH_3) on obtient après chromatographie sur alumine (éluant hexane à 10 % de benzène), 0,850 g de 20d (Rdt : 76 %), F = 68-72°.

Les spectres IR et RMN sont identiques à ceux d'un échantillon authentique préparé à partir du nitrile cinnamique et du NNdiéthylaminopropyne (Chapitre I et p.26).

Point de fusion mélangé 68-72°.

NNdiéthylamino-2 diphényl-3,4 cyano-1 cyclobutène 20f

a) Réduction par le zinc dans l'acide acétique.

A partir de 1,3 g (3.10^{-3}M) de 30 d (R = C_6H_5), on obtient après chromatographie sur alumine (éluant hexane à 10 % de benzène), 0,7 g de 20f (trans) (15) (RdT : 77 %).

F = 130°

I.R.(nujol) $\nu_{C\equiv N}$ 2180 cm^{-1} $\nu_{C=C}$ 1640 cm^{-1}

Analyse $C_{21}H_{22}N_2$ M = 302

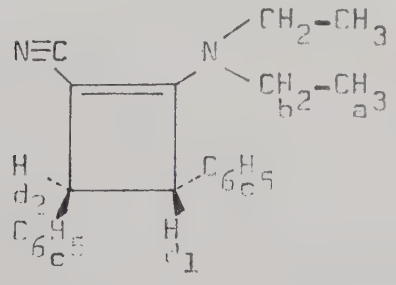
	C	H	N
Calc. %	83,40	7,33	9,27
Tr.	83,40	7,42	9,33

Caractéristiques Physiques:

Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.640 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H massif non résolu centré à $1,1.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H massif non résolu centré à $3,20.10^{-6}$

δ_{Hc} 10 H singulet à $7,29.10^{-6}$

δ_{Hd} 2 doublets centrés à 3,60 et $3,69.10^{-6}$

$J_{d_1d_2}$ = 1,6 Hz(37)

b) Réduction par le NNdiéthylamidure de Lithium.

On ajoute sous courant d'azote, à -65°, 1,9 g (5.10^{-3} M) de 30d dissous dans 20 ml de THF, à une solution (1 N) de NNdiéthylamidure de Lithium dans un mélange éther THF, en 30 minutes. L'agitation est maintenue 30 minutes après l'addition, on ajoute alors

une solution (1,5 N) de HCl dans l'éther. On hydrolyse à -30°. Après évaporation de l'éther, on purifie le résidu (1,4 g) par chromatographie sur alumine (éluant hexane benzène 10/1). On obtient ainsi 0,75 g de 20f (Rdt : 50 %). Fusion mélange avec un échantillon précédent 130°. IR, RMN identiques.

C) Essais de Synthèse de cyclobutadiène. Action des bases fortes sur les amino-halogèno-cyano cyclobutène 30

Synthèse du NNdiéthylamino-2 méthylène-4 carbonitrile-1 cyclobutène par dehydrohalogènation du NNdiéthylamino-2 méthyl-3 chloro-4 cyano-1 cyclobutène 30a par action de l'amidure de sodium dans HMPT.

On ajoute à 20°, sous courant d'azote, 4 g(0,02M)de 30a dans 6 ml de HMPT à une solution de 2,34 g (0,06 M) de $NaNH_2$ dans 10 ml de HMPT. On porte ensuite le mélange à 60° pendant 6 heures. Après refroidissement, on reprend par de l'eau glacée et on extrait au benzène. La phase benzènique est lavée abondamment à l'eau pour éliminer HMPT. Après sèchage et évaporation du solvant on distille le résidu sur hydroquinone 2,1 g.(Rdt % : 60)de 35a

$Eb_{0,05} = 78°$. $n_D^{22,6} = 1,5575$

Analyse : $C_{10}H_{14}N_2$ M = 162,228

	C	H	N
Calc. %	74,04	8,69	17,29
tr.	74,01	8,62	17,33

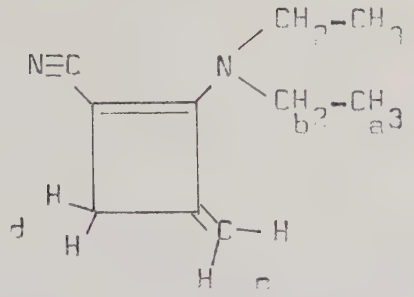
Caractéristiques Physiques.

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C\equiv N} = 2.180\ cm^{-1}$

$\nu_{C=C\ exo} = 1.660\ cm^{-1}$

$\nu_{N-C=C} = 1.620\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,20.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,35.10^{-6}$

δ_{Hc} 2 H 2 multiplets à $4,07.10^{-6}$ et $5,12.10^{-6}$

δ_{Ha} 2 H multiplet centré à $7,08.10^{-6}$

Synthèse du NNdiéthylamino-2 méthylène-3 phényl-4 cyano-1 cyclobutène par action de $NaNH_2$ sur 30c dans l'hexaméthyl phosphotriamide

On ajoute à 20°, sous atmosphère d'azote, 1,7 g (5.10^{-3} M) de 30c dans 2 ml de HMPT à une solution de 0,7 g (0,018 M) de $NaNH_2$ dans 3 ml de HMPT. Le mélange est porté à 50-60° pendant 4 heures. Après refroidissement, on reprend par de l'eau glacée et on extrait au benzène. Après évaporation du solvant, le résidu cristallise par addition d'éther de pétrole (45-65°). On obtient ainsi 0,6 g de 35c (Rdt : 66 %). F = 66° (hexane).

Analyse $C_{16}H_{18}N_2$ M = 238,32

	C	H	N
Calc. %	80,64	7.61	11,79
tr.	80,76	7,57	11,59

Caractéristiques physiques

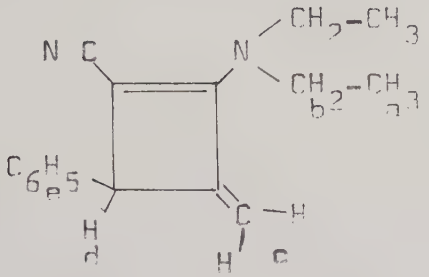
Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N}$: 2.175 cm^{-1}

$\nu_{C=C_{exo}}$: 1.660 cm^{-1}

$\nu_{N-C=C}$: 1.620 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet ($CHCl_3$) λ_{max} = 333 nm ε = 17.800

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,10.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H quadruplet " à $3,27.10^{-6}$

δ_{Hc} 2 H 2 multiplets centrés à $4,72$ et $5,06.10^{-6}$

δ_{Hd} 1 H multiplet centré à $4,22.10^{-6}$

δ_{He} 5 H singulet à $7,22.10^{-6}$

Synthèse du Diméthyl-1,1' bis NNdiéthylamino-2,2' dicyano-3,3' diphényl-4,4' bicyclobutène-2 yle par action du butyllithium sur 30c

On ajoute à -45-50°, 1,7 g (5.10^{-3} M) de 30c dans 5 ml d'éther à 10 ml d'une solution 0,1 N de butyllithium. Après l'addition, on maintient l'agitation à -40° pendant deux heures, puis on hydrolyse par une solution d'ammoniaque 3N. Après extraction à l'éther et évaporation, on récupère 0,9 g d'un résidu brunâtre que l'on cristallise par addition d'un mélange d'éther éther de pétrole (45/65). . Les cristaux de 37 (0,250 g Rdt : 20 %) sont recristallisés dans un mélange benzène cyclohexane. F = 176°.

Spectre de Masse : 70 eV M/e = 478

Analyse $C_{32}H_{38}N_4$

	C	H	N
Calc. %	80,30	8,01	11,71
tr.	79,87	8,09	11,77

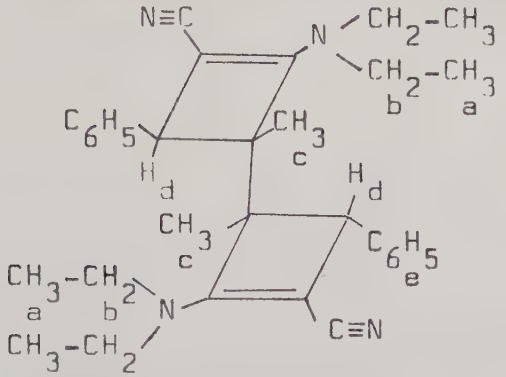
Caractéristiques Physiques.

Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.630 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet ($CHCl_3$) λ_{max} : 282 nm ε = 30.200

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha}	12 H	triplet centré à	$1,20.10^{-6}$
δ_{Hb}	8 H	multiplet " à	$3,35.10^{-6}$
δ_{Hc}	6 H	singulet à	$0,92^{*}.10^{-6}$
δ_{Hd}	10 H	singulet à	$4,06.10^{-6}$
δ_{He}	10 H	singulet à	$7,27.10^{-6}$

Action de l'amidure de sodium dans HMPT sur 30d.

Cyclooctatétraène 38

On ajoute, sous courant d'azote, à 40°, 1,9 g (5.10^{-3}M) de 30d en solution dans 20 ml d'un mélange (THF HMPT 1 1) à 0,7g de $NaNH_2$ ($1,8.10^{-3}$M) dans 30 ml de HMPT. Après l'addition(1 h 30), on maintient l'agitation et la température pendant 2 h 30. Après refroidissement, on verse dans l'eau glacée et on extrait au benzène. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui après chromatographie sur alumine (éluant benzène) fournit 68 mg de 38 (Rdt : 5 %).

F (benzène-cyclohexane) 230°

Spectre de Masse 70 eV M/e = 600

Analyse $C_{42}H_{40}N_4$	C	H	N
Calc. %	83,99	6,71	9,34
tr.	84,01	6,80	9,31

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (nujol) $\nu_{C\equiv N}$: 2.180 cm^{-1}

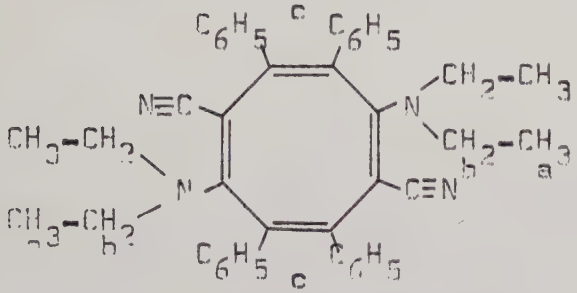
$\nu_{C=C}$: 1.530 cm^{-1}

* cis par rapport au phényle (37)

Spectre Ultra-Violet ($CHCl_3$) λ_{max} = 304 nm ε = 31.000

λ_{max} = 400 nm ε = 13.700

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire $CDCl_3$



δ_{Ha} 12 H triplet centré à $1,05.10^{-6}$

δ_{Hb} 8 H massif " " $3,42.10^{-6}$

δ_{Hc} 20 H 2 singulets à $7,20$ et $7,30.10^{-6}$

Hydrolyse du dimère.

a) Hydrolyse basique :

On chauffe à reflux pendant 24 h, 50 mg de 38 dans 2 ml de NaOH (5 N) et 2 ml de dioxanne. Après extraction au benzène et évaporation du solvant, on récupère 49 mg de 38 identifié par IR et point de fusion F = 230°.

b) Hydrolyse acide :

On chauffe à ébullition pendant 24 h, 36 mg de 38 dans un mélange de 5 ml de HCl concentré et de 5 ml de dioxanne. On extrait au chlorure de méthylène et après évaporation du solvant, on récupère 30 mg de résidu. Différents essais d'élution de ce résidu sur alumine avec des mélanges variés d'hexane benzène et même par le benzène pur, ne nous ont pas permis de séparer des composés définis.

Ozonolyse du dimère

On fait passer un courant d'ozone dans une suspension de 200 mg de 38 dans 10 ml de méthanol à -20°, conditions qui ne conduisent pas à une isomérisation de valence du cyclooctatétraène (31). Dans ces conditions, l'ozone n'est pas absorbé. On ajoute

alors 3 ml de chlorure de méthylène et on maintient le courant d'ozone pendant 4 heures à 0°. Après traitement habituel, on extrait au chlorure de méthylène. On récupère après évaporation du solvant 190 mg dont l'analyse sur SiO_2 (F 254) éluant hexane-acétate d'éthyle 5/2 ne révèle pas la présence de benzyle. Parmi les produits, on peut identifier le NNdiéthylamino glyoxylamide à côté de 38 récupéré. Une chromatographie préparative sur SiO_2 (F 254) éluant (hexane acétate d'éthyle 5/2) nous a permis d'isoler 19 mg de NNdiéthylamino glyoxamide 45 qui a été identifié à un échantillon authentique préparé selon (40).

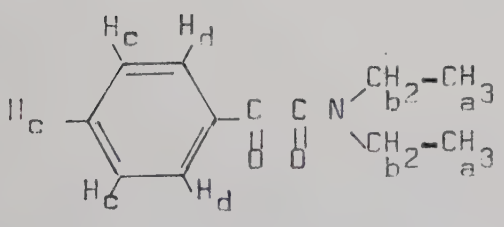
Chromatographie en phase gazeuse.

CPG SE 30 10 % 1 8, 2,5 m (T colonne 230° - gaz vecteur He, débit 30 ml/min, T injecteur 275°) temps de rétention 6 min 30sec.

Caractéristiques Physiques

Infra-Rouge ($CHCl_3$) $\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1} 1680 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H massif centré à $1{,}20.10^{-6}$

δ_{Hb} 4 H massif centré à $3{,}40.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H massif centré à $7{,}5.10^{-6}$

δ_{Hd} 2 H massif centré à $7{,}95.10^{-6}$

Synthèse du NNdiéthylphénylglyoxamide 43 par action de la diéthylamine sur le chlorure de phénylglyoxalyle.

1) Chlorure de phénylglyoxalyle.

On agite à température ambiante 7 g (510^{-2} M) d'acide phénylglyoxalique et 8 g (510^{-2} M) de chlorure d'oxalyle dans 25 ml

de benzène pendant quinze heures. Après évaporation du benzène et du chlorure d'oxalyle, on obtient 7 g de chlorure d'oxalyle (Rdt % 90) qui est utilisé sans purification ultérieure pour la réaction suivante.

$Eb_{0,7}$ = 60-65° Litt.(Eb_9 125°) (40)

2) NNdiéthylphénylglyoxamide

On ajoute à une solution de 7 g (0,0415 M) de chlorure de phénylglyoxamide dans 25 ml de benzène, 7 g (0,09 M) de diéthylamide dans 15 ml de benzène. Après l'addition, on porte à reflux pendant 15 heures. Après filtration du chlorhydrate, lavage, sèchage et évaporation du filtrat, le résidu est rectifié sous pression réduite 3,5 g.(Rdt % 41) $Eb_{0,1}$ 120°.
Cet échantillon présente les mêmes caractéristiques physiques (CPG, IR, RMN) que celui obtenu par ozonolyse de 30d.

Action du perchlorate d'argent et de l'hydrure de sodium sur 30d.

On ajoute, sous courant d'azote, à -60°, une solution de 1,9g(5.10^{-3}M)de 30d dans 10 ml de tétrahydrofuranne, à une suspension de 1,04 g (5.10^{-3} M) de perchlorate d'argent dans 15 ml de tétrahydrofuranne. Quinze minutes après la fin de l'addition, on additionne 4,26 g (3.10^{-2} M) d'acétylène dicarboxylate de méthyle, puis 120 mg d'hydrure de sodium en suspension dans le tétrahydrofuranne. On laisse la température remonter lentement à -20°. On détruit alors l'excès d'hydrure par 1 ml d'eau dans 5 ml de tétrahydrofuranne. Après filtration du bromure d'argent (900 mg), extraction à l'éther et traitement

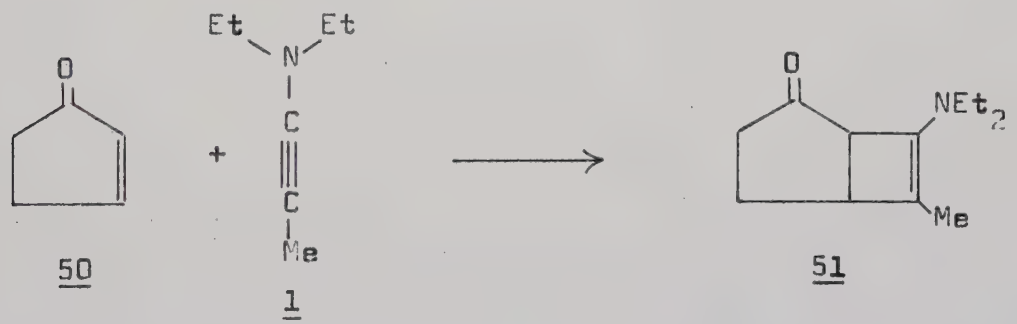
habituel, le résidu est chromatographié sur alumine (activité 2-3) l'acétylène dicarboxylate de méthyle est élué à l'hexane, un produit cristallisé 10 mg non identifié est élué par le mélange hexane-acétate d'Ethyle (10/1). Puis différents mélanges hexane-acétate déthyle ne permettent d'isoler que des polymères.

DEUXIEME PARTIE.

INTRODUCTION.

Comme les nitriles αβ éthylèniques, les cyclénones ne donnent pas de produit de cycloaddition 2 + 4 avec les ynamines. Ces dérivés ne peuvent prendre, en effet, une conformation cisoïde et ce type de cycloaddition est énergétiquement défavorisé puisqu'elle conduirait à un pyranne comportant une double liaison en tête de pont.

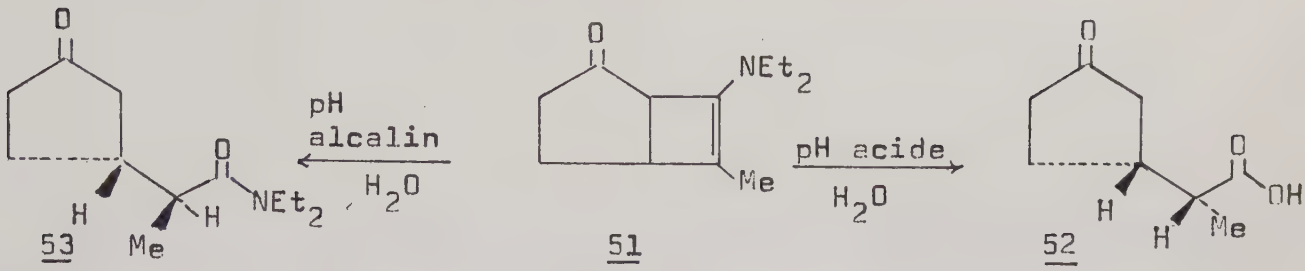
C'est bien ce qui a été observé avec la diphényl-2-3 cyclopropènone (41), la cyclopentènone ou la carvone (14). La cyclopentènone, 50, par exemple, engendre l'aminobicyclo [3,2,0] heptènone 51 attendue avec un rendement de 75 %.



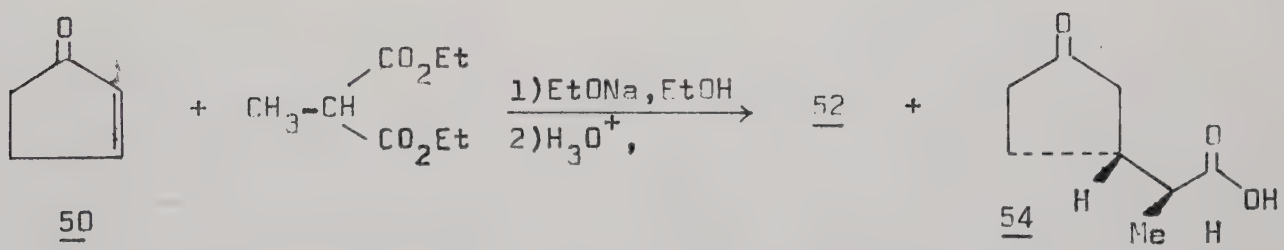
50 1 51

L'intérêt théorique de la cycloaddition des ynamines sur les cyclénones est doublé d'un intérêt synthétique puisqu'elle permet d'atteindre par une voie originale les dérivés bicyclohepténiques et octéniques qui jusqu'alors n'étaient accessibles que par voie photochimique (42). Ces dérivés 51 présentent, en outre, un intérêt tout particulier puisque leur hydrolyse qui dépend du pH, s'est révélée hautement stéréosélective. En effet, en milieu acide, elle conduit à l'acide 52, alors qu'en

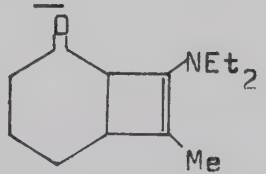
milieu basique, on obtient l'amide 53 dont la structure est diastéréoisomère de celle de 52 (17).



Le contrôle stéréochimique du centre en α de la fonction acide des dérivés de type 52 n'est pas réalisable par les méthodes classiques de synthèse de ces cétoacides 52. En effet, la réaction de Michael du méthylmalonate de diéthyle sur la cyclopentènone conduit au mélange équimoléculaire des deux cétoacides diastéréoisomères 52 et 54 (14).



La réaction des ynamines avec les cyclohexènones 55 s'effectue également selon une cycloaddition dipolaire 2 + 2. Les adduits, cette fois bicyclooctèniques 56 s'hydrolyseraient-ils avec la même stéréosélectivité que 51 ?



56

Nous montrons que c'est, en effet, le cas.

Dans le premier chapitre, nous exposons :

A) la synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2.

B) l'étude de la stéréosélectivité de l'hydrolyse en fonction du pH, appliquée à la synthèse d'[oxo-3' cyclohexyl-1']-2 propanoïques.

C) hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2 - sous contrôle thermodynamique.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons :

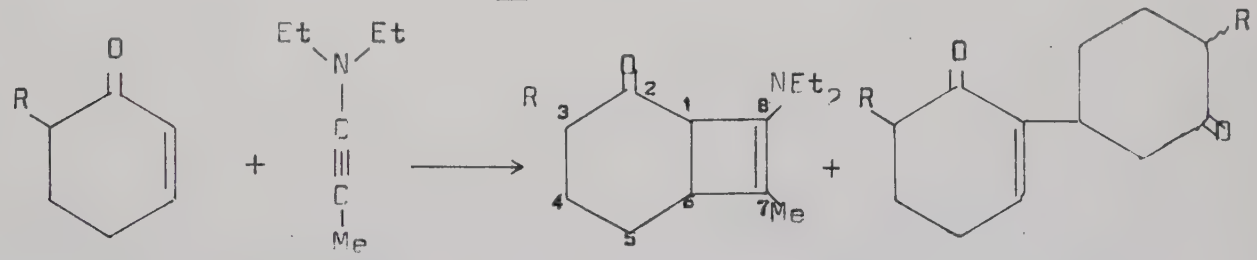
La détermination de la stéréochimie des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques résultant de l'hydrolyse acide des NNdiéthylamino-méthyl-bicyclo[420] octènones.

CHAPITRE I

CYCLOADDITION DU NNDIETHYLAMINO-1 PROPYNE SUR LES CYCLOHEXENONES. SYNTHESE DE NNDIETHYLAMINO-8 METHYL-7 BICYCLO[420] OCTEN-7-ONE-2. DE NNDIETHYLAMINO-8 METHYL-7 BICYCLO [420] OCTENE-1 ONE-2 ET D'[OXO-3'CYCLOHEXYL-1'] -2 PROPANOIQUES.

A) Synthèse de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo[420] octène-7 one-2 par cycloaddition du NNdiéthylamino-1 propyne avec les cyclohexènones.

La cycloaddition du NNdiéthylamino-1 propyne sur les cyclohexènones 55 est conduite en 24 h à ébullition d'un mélange d'acétonitrile et de tétrahydrofuranne (2/1) et on sépare par distillation 40 à 50 % de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo[420] octène-7 one-2 56 de 5 à 10 % d'[oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 cyclohexènone 57*(43).



55 1 56 57

* Les cyclohexènones se condensent sur elle-mêmes en milieu basique pour donner les [oxo-3' cyclehexyl-1'] -2 cyclohexenones 57 par réaction de Michael de l'énolate de la cyclohexènone sur une deuxième molécule de cétone (43).
Dans nos conditions opératoires, l'ynamine est suscentible de catalyser cette condensation, en énolisant partiellement la cyclohexènone.

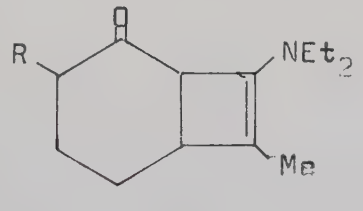
Les structures que nous attribuons aux bicyclooctènones 56 ont été confirmées par leurs caractéristiques spectrales et par leur réactivité chimique.

Les positions des bandes d'absorption en Infra-Rouge dues aux bandes carbonyles des aminobicyclooctènones 56 $\nu_{C=O} = 1.690\ cm^{-1}$ sont en accord avec celles observées dans le cas de bicyclooctènones d'enchaînement similaire. (14) (42)

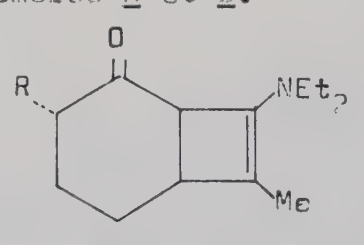
Les spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (Varian T 60, 60 M Hz, CCl_4, référence TMS) sont compatibles avec les structures proposées. On trouve, en particulier, un pic vers $1,65.10^{-6}$ attribuable au méthyle vinylique en position 7.

Les résultats concernant la cycloaddition du NN-diéthylaminopropyne avec les cyclohexènones sont consignés dans le Tableau V.

Lorsque la cyclohexènone est substituée en 6 par exemple, un nouveau problème se pose puisque la cycloaddition peut conduire à deux adduits diastéréoisomères A et B.



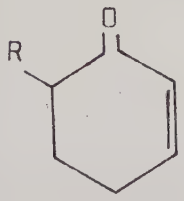
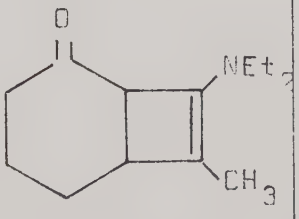
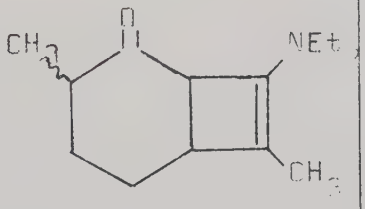
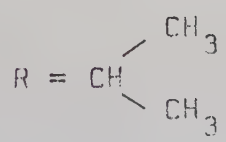
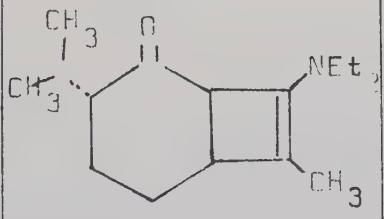
A



B

L'étude du contrôle stéréochimique de la cycloaddition des ynamines avec les cyclohexènones diversement substituées est actuellement en cours, mais n'est pas achevée. Comme nous le

Tableau V

N°		bicyclooctènone	IR cm^{-1} film	RMN δ CCl_4	Rdt %
56a	R = H		1690 1670	$1,62.10^{-6}$	50
56b	R = CH_3		1690 1670	$1,60.10^{-6}$	50
56c	R = 		1690 1670	$1,65.10^{-6}$	40

Cycloaddition du NNdiéthylaminopropyne avec les cyclohexènones.

verrons, néanmoins, on peut déjà observer pour les cyclohexènones substitués en position 6 que l'adduit 56 est constitué de deux isomères lorsque R = CH_3, alors que l'on ne détecte qu'un seul adduit lorsque $R = CH(CH_3)_2$.

B) Hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2. Synthèse des [oxo-3' cyclohexyl-1']-2 propanoïques et des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 endo bicyclo[420] octène-1 one-2.

Cette hydrolyse a été menée à différents pH, afin de vérifier si le contrôle stéréochimique observé avec les aminobicycloheptènones 51, jouait également dans le cas des aminobicyclooctènones 56.

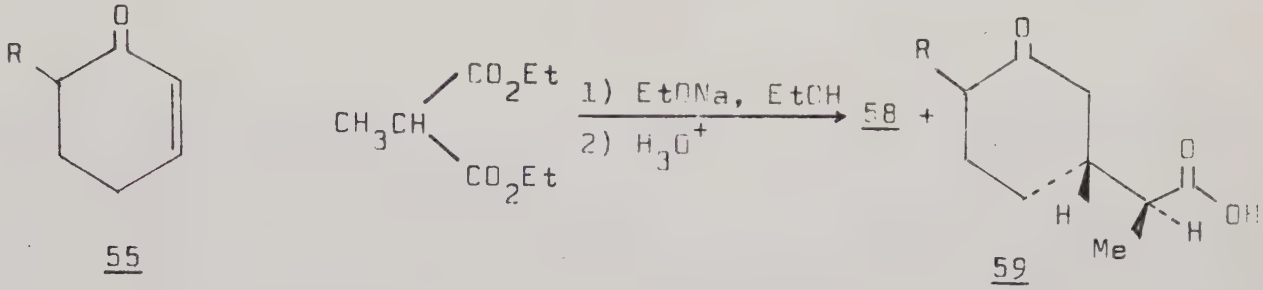
Nous allons, maintenant, décrire les résultats que nous avons obtenus. Toutes les structures avancées lors de cette étude, ont été démontrées par synthèses authentiques d'échantillons d'origine différente. Ces synthèses feront l'objet du chapitre II.

1) Hydrolyse acide.

Lorsque l'hydrolyse des aminobicyclooctènones 56 (R=H, Me, IPr) est conduite en présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 10 %, elle engendre un seul cétoacide 58 exempt de son diastéréoisomère 59 avec des rendements de 65 à 70 %.

56 58

La réaction de Michael entre les cyclohéxénones et le méthylmalonate de diéthyle conduit, comme on pouvait s'y attendre, à un mélange équimoléculaire des deux cétoacides 56 et 59.

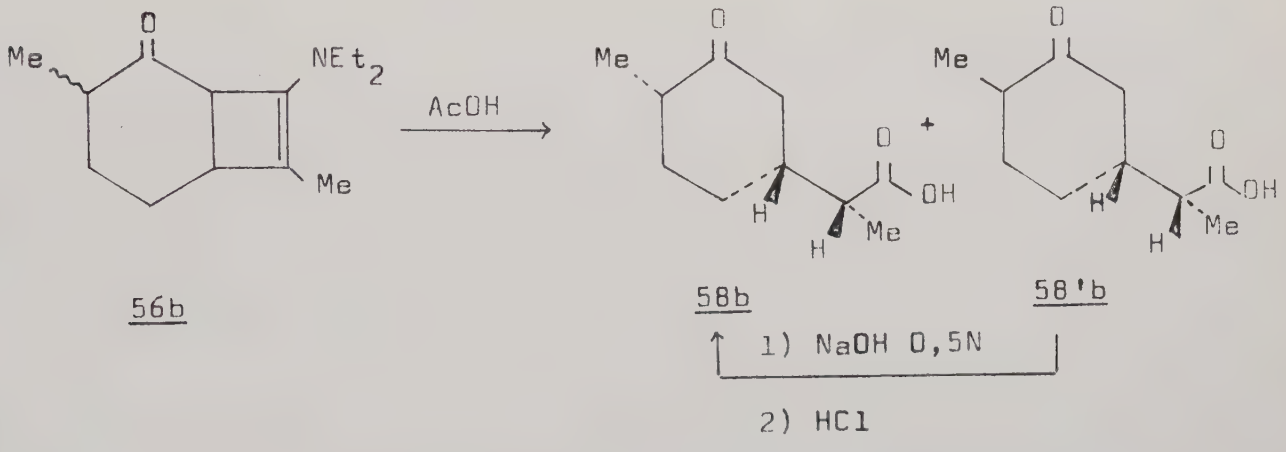


55 59

Lorsque R=H, le cétoacide 58a comporte deux centre asymétriques dont la configuration relative est contrôlée lors de l'hydrolyse.

Lorsque R=Me ou IPr, le cétoacide 58 comporte alors trois centres d'asymétrie. L'hydrolyse des adduits 56b (R=Me) et 56c (R=IPr) par l'acide chlorhydrique à 10 % ne conduit qu'à un seul cétoacide 58 où les groupements R sont trans par rapport à la chaine propionique. La configuration relative des trois asymétriques a donc été contrôlée au cours de l'hydrolyse. Comme à ce pH, il peut y avoir équilibration du groupement R, nous avons effectué l'hydrolyse des dérivés 56 dans l'acide acétique 10 N. Dans ces conditions, en effet, l'équilibration du centre portant le radical R est suffisamment lente (44), pour permettre d'obtenir le mélange des deux épimères en α du carbonyle cétonique, s'ils se trouvent déjà présents dans l'adduit 56, c'est-à-dire si l'attaque de l'ynamine s'est faite préférentiellement sur l'une ou l'autre des deux faces de la cétone.

Si R=Me, l'hydrolyse de 56b par l'acide acétique ION, conduit au mélange des deux cétoacides épimères en position 4', 58b et 58b', mais de configuration relative identique sur les carbones 1' et 2.



56b 58b 58'b

Le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$) de ce mélange, 58b et 58b', présente, en effet, deux doublets attribuables au groupement méthyle en position 4', centrés à $1,03.10^{-6}$ (méthyle équatorial : 58b) et à $1,12.10^{-6}$ (méthyle axial : 58b') (45), alors que le spectre de l'échantillon 58b résultant de l'hydrolyse de 56b par l'acide chlorhydrique à 10 % ne révèle pour ce méthyle qu'un seul doublet centré à $1,03.10^{-6}$.

D'autre part, le mélange est rapidement équilibré par action de la soude diluée ou de l'acide chlorhydrique à 10 %.

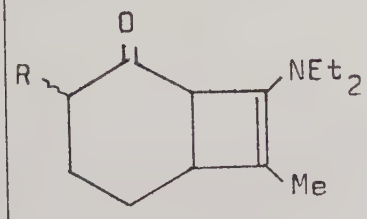
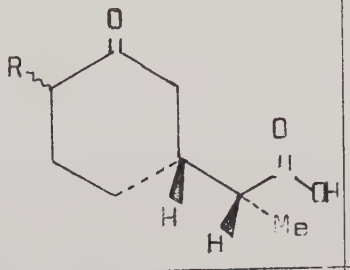
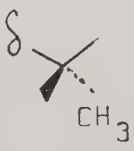
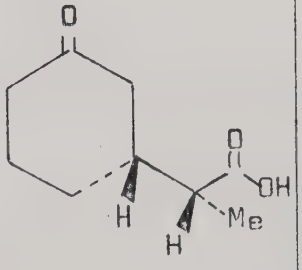
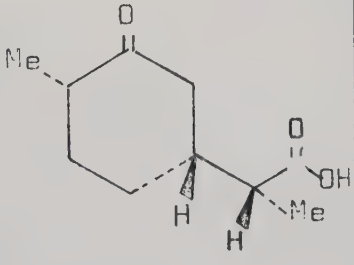
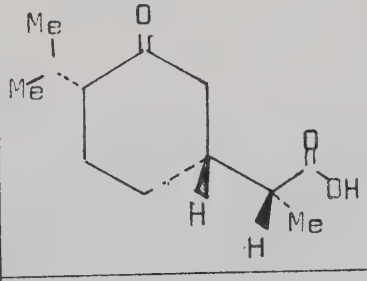
Ces résultats montrent que l'adduit 56b est un mélange de deux diastéréoisomères et que le groupement méthyle n'est pas assez volumineux pour orienter l'addition de l'ynamine sur la face opposée à ce groupement dans la méthyl-6 cyclohexènone 55b.

Par contre, si R=IPr, l'hydrolyse par l'acide acétique de l'adduit 56c conduit au même résultat que l'hydrolyse dans l'acide chlorhydrique à 10 %. On obtient, en effet, le seul cétoacide 58c.

Dans l'adduit 56c (R=IPr), le groupement isopropyle est donc trans par rapport au cycle à quatre chaînons. Il est, dans ce cas, assez volumineux pour que l'attaque de l'ynamine ait lieu sur la face opposée à ce groupement dans la cyclohexènone 55c.

Les résultats concernant l'hydrolyse des bicyclooctènones 56 par l'acide chlorhydrique à 10 %, sont consignés dans le Tableau IV.

Tableau VI

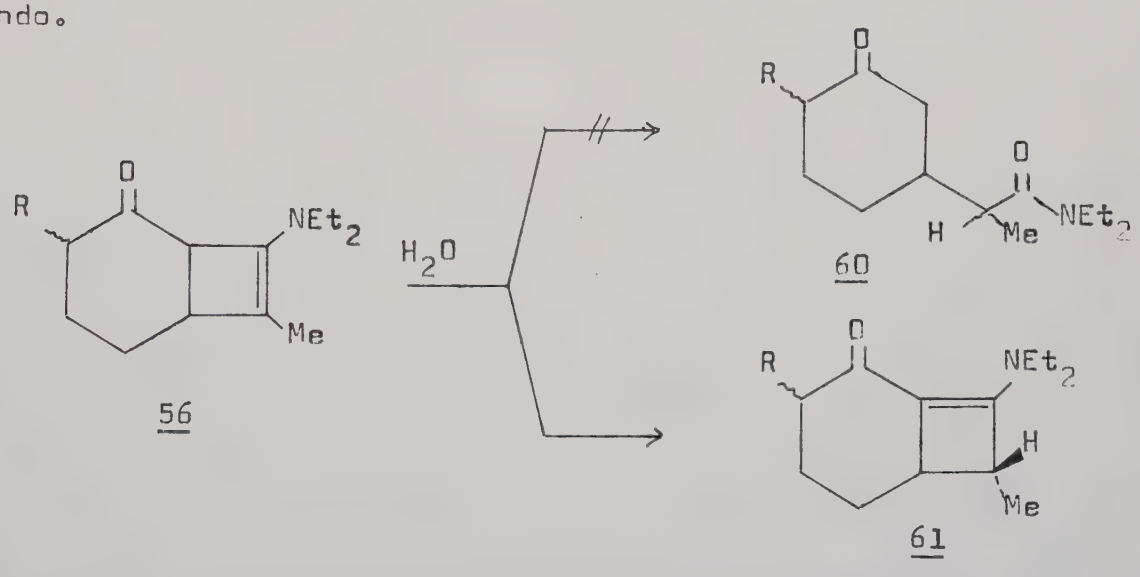
N°			RMN ($CDCl_3$)  10^{-6}	Rdt %
58a	R = H		(d) 1,20.10^{-6} J = 7 Hz	70
58b	R = Me		(d) 1,18.10^{-6} J = 7 Hz	68
58c	R = IPr		(d) 1,16.10^{-6} J = 7 Hz	73

Acides [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propioniques 58 obtenus par hydrolyse des aminobicyclooctènones 56 par l'acide chlorhydrique à 10 %.

2) Action de l'eau en milieu neutre

Contrairement à ce qui avait été observé avec les bicycloheptènones 51, les adduits 56 ne subissent pas d'ouverture en amide 60 par action de l'eau, mais sont quantitativement isomérisés en NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-1 one-2 61 mieux stabilisées que 56 par la conjugaison de l'énamine avec le carbonyle de la cétone.

Lorsque cette isomérisation est conduite en présence de quantités catalytiques d'eau au sein du tétrahydrofuranne, on obtient uniquement le diastéréoisomère 61 ayant le méthyle en 7 à direction endo.



56 60 61

La structure de ces aminobicyclooctènones conjuguées 61 est confirmée par leurs caractéristiques spectrales et par leur hydrolyse acide.

Les positions des bandes d'absorption en Infra-Rouge $\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1} et $\nu_{N-C=C}$ 1570 cm^{-1} sont conformes avec les

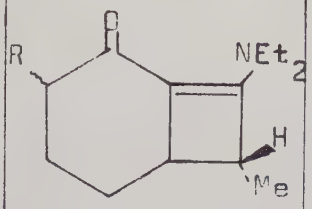
bandes observées pour différents types d'énaminocétones (46). Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire sont compatibles avec les structures proposées. En particulier, le méthyle en 7 à direction endo se présente sous la forme d'un seul doublet centré vers $1,20.10^{-6}$ (J = 7 Hz).

Ce déplacement chimique est en accord avec ceux décrits dans la littérature pour des méthyl-7 endo, dans des composés d'enchaînement analogues (42c).

La structure endo du méthyle suggerée par la RMN est demontrée par l'hydrolyse acide de ces bicyclooctènones 61. En présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 10 %, elle engendre le même cétoacide 58 que celui obtenu lors de l'hydrolyse acide des aminobicyclooctènones 56.

Les résultats concernant cette isomérisation sont consignés dans le Tableau suivant.

Tableau VII

N°		Infra-Rouge film	R M N δ CH_3 CCl_4	U V* cyclohexane
61a	R = H	1640 cm^{-1} 1570 cm^{-1}	(d) 1,20.10^{-6} J = 7 Hz	320 nm = 17.000
61b	R = Me	1645 cm^{-1} 1570 cm^{-1}	(d) 1,23.10^{-6} J = 7 Hz	-
61c	R = IPr	1640 cm^{-1} 1570 cm^{-1}	(d) 1,19.10^{-6} J = 7 Hz	-

NNdiéthylamino-8 méthyl-7 endo bicyclo [4.2.0] octen-1 one-2

* (46)(47)

3) Interprétation des Résultats

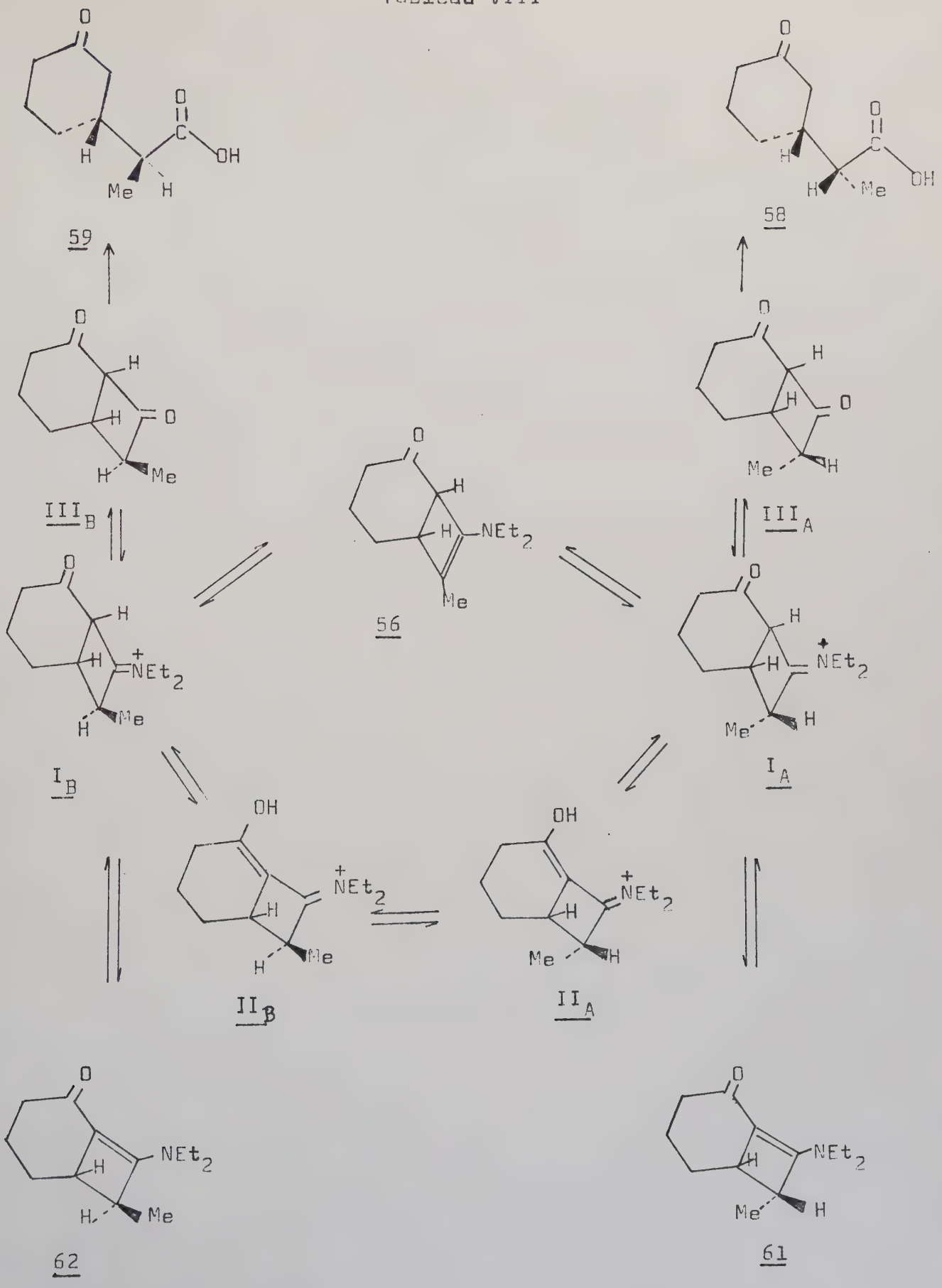
La stéréosélectivité de l'hydrolyse de 56 peut être rationnalisée en admettant que le proton s'est fixé sur la face la moins encombrée de l'énamine et qu'elle conduit cinétiquement à l'ion immonium I_A.

Cet ion immonium I_A peut conduire à l'énaminocétone 61, dans laquelle la configuration du centre asymétrique portant le groupement méthyle n'a pas changé, mais il peut aussi s'équilibrer avec son isomère I_B thermodynamiquement plus stable, par l'intermédiaire de l'énamine 56.

En milieu acide, les séquences $I_A \longrightarrow III_A \longrightarrow 58$ sont suffisamment plus rapides que les réactions $I_A \longrightarrow 56 \longrightarrow I_B$ pour que l'équilibration n'ait pas lieu.

En milieu neutre, par contre, l'immonium I_A conduit plus rapidement à l'énamine conjuguée 61 qu'elle n'évolue vers le cétoacide 58. Cet énaminocétone 61, plus stable que l'énamine 56, ne s'hydrolyse pas en milieu neutre.

Tableau VIII



C) Hydrolyse des NNdiéthylamino-8-méthyl-7 bicyclo [4,2,0] octène-7 one-2 sous contrôle thermodynamique.

Synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [4,2,0] octène-1 one-2 62 et des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques 59.

Nous avons montré que lorsque les amino bicyclooctènones 56 sont soumises à l'action d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 %; elles engendrent, sous contrôle cinétique, les cétoacides 58.

Nous avons pensé qu'il serait possible d'accèder aux cétoacides 59 diastéréoisomères de 58 en effectuant l'épimérisation du centre en 7 par l'intermédiaire des ions immonium en milieu acide anhydre. L'action de HCl sec, par exemple, devait conduire à I_A qui pouvait s'équilibrer avec le temps en I_B précurseur des cétoacides 59.

1) Synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [4,2,0] octène-1 one-2 62

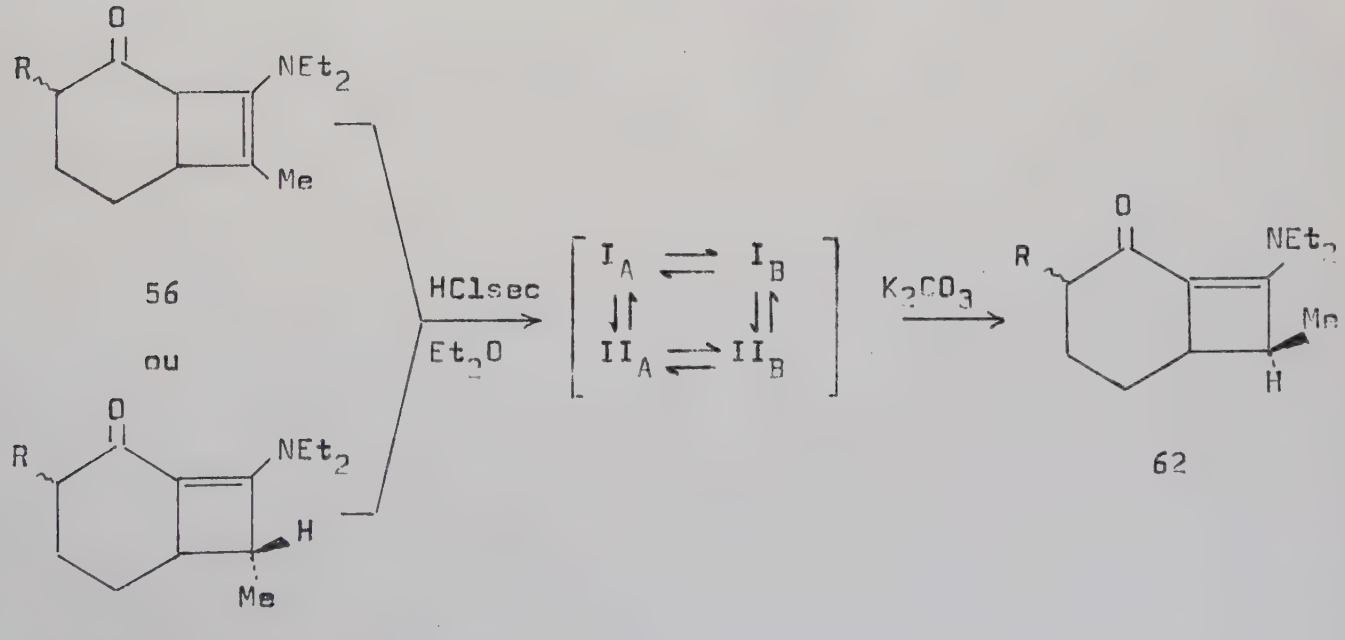
Lorsque les aminobicyclooctènones 56 et 61 sont traitées par un excès d'acide chlorhydrique sec dans l'éther anhydre, il précipite un sel d'immonium auquel on laisse le temps de s'équilibrer. Ce sel, alors traité par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % ne s'hydrolyse pas. Ceci n'est pas surprenant, car les équilibres :

$$I_A \rightleftharpoons 56 \rightleftharpoons I_B \rightleftharpoons II_B$$

$$I_A \rightleftharpoons 61 \rightleftharpoons II_A \rightleftharpoons II_B$$

doivent être déplacés vers l'ion immonium $\underline{II}_B$ thermodynamiquement le plus stable puisqu'il comporte outre le méthyle à direction exo, un système conjugué. Des cas semblables sont connus dans la littérature (46b). On sait, en particulier, que les sels dérivés d'énaminocétones ne s'hydrolysent pas en milieu fortement acide (47) (48). Il est intéressant de noter que comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, l'immonium $\underline{II}_A$ diastéréoisomère de $\underline{II}_B$, s'hydrolyse, lui, très facilement dans ces conditions. Mais cet ion immonium $\underline{II}_A$ comportant le méthyle endo est moins stable que $\underline{II}_B$ et la décompression stérique qui accompagne son hydrolyse doit accélerer la vitesse de la réaction.

Lorsque l'ion immonium $\underline{II}_B$ est neutralisé par du carbonate de potassium sec, on isole les énaminocétones $\underline{62}$ à méthyle exo diastéréoisomères de $\underline{61}$ avec des rendements de 75 à 80 %.

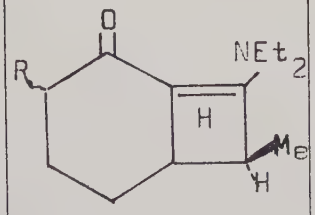


La structure de ces aminobicyclooctènones 62 est confirmée par leurs caractéristiques spectrales et par leur hydrolyse acide. Ils présentent en Infra-Rouge et en Ultra-Violet, les mêmes absorptions que leurs diastéréoisomères à méthyle endo 61.

Par contre, dans le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire, le doublet caractéristiques du méthyle exo en 7 resonne à un champ plus faible que les méthyles endo des isomères 61 (42c).

Les résultats concernant ces dérivés sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau IX

N°		Infra-Rouge film	RMN δ CCl_4	UV * cyclohexane
62a	R = H	1640 cm^{-1} 1670 cm^{-1}	(d)1,23.10^{-6} J = 7 Hz	320 nm = 16.500
62b	R = Me	1645 cm^{-1} 1570 cm^{-1}	(d)1,25.10^{-6} J = 7 Hz	-
62c	R = IPr	1640 cm^{-1} 1570 cm^{-1}	(d)1,22.10^{-6} J = 7 Hz	-

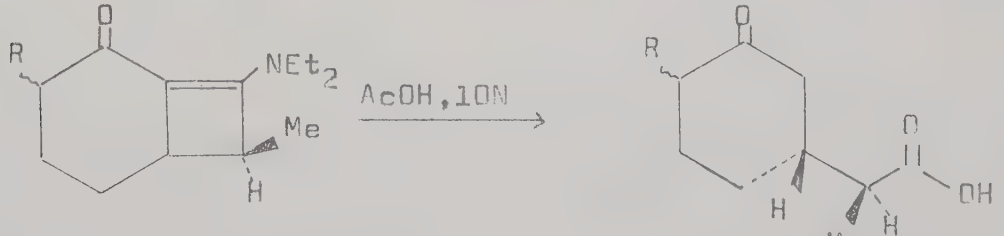
NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [420] octène-1 one-2

* (46) (47)

2) Synthèse des [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propanoïques 59 par hydrolyse acide des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [4.2.0] octène-1 one-2 62.

Si les aminobicyclooctènones 62 sont traitées par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, elles conduisent à l'ion immonium II_R qui ne s'hydrolyse pas comme nous l'avions déjà observé après l'équilibration réalisée à partir de leurs isomères 56 et 61.

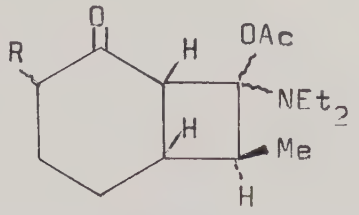
Par contre si l'hydrolyse est effectuée avec une solution d'acide acétique 10 N, on observe la formation des cétoacides 59 pratiquement exempts (à moins de 5 %) de leurs isomères 58 (Rdt % 70).



62 59

La différence de comportement de ce même adduit 62 vis-à-vis de l'hydrolyse acétique ou chlorhydrique est difficile à interpréter. Il est possible qu'à cette concentration, 60 %, l'acide acétique entre en compétition avec l'ion hydroxonium comme agent protonant. Or, on sait (49) que si c'était le cas, la première étape serait l'addition de l'acide acétique sur l'énamine qui conduirait à

$\underline{II'}_B$ s'hydrolysant facilement en cétoacide $\underline{59}$

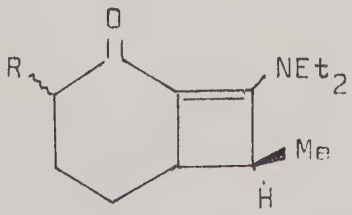
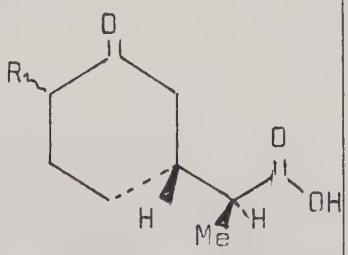
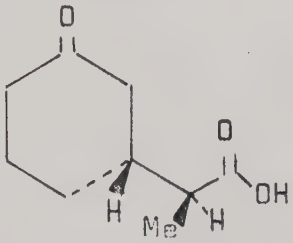
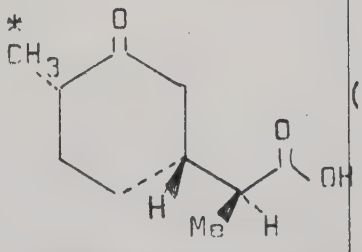
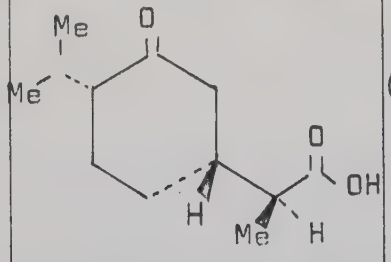


$\underline{II'}_B$

Il n'est pas exclu, néanmoins, que la différence de pH entre ces deux solutions acides, soit responsable du comportement observé, en jouant un rôle sur la position de l'équilibre des ions immonium $\underline{I}_B \rightleftharpoons \underline{II}_B$. En milieu acide fort (Acide chlorhydrique à 10 %), l'équilibre serait totalement deplacé vers $\underline{II}_B$ tandis qu'en milieu acide faible (acide acétique 10 N), on trouverait à l'équilibre une quantité non négligéable d'ion immonium $\underline{I}_B$ qui doit s'hydrolyser plus rapidement que $\underline{II}_B$.

Les résultats concernant cette hydrolyse et en particulier le déplacement chimique de méthyle de la chaîne propionique dans le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire qui distingue les cétoacides $\underline{59}$ de leurs diastéréoisomères $\underline{58}$ sont consignés dans le tableau X.

Tableau X

N°			R M N ($CDCl_3$)	Rdt %
59a	R = H		(d) $1,22.10^{-6}$ J = 7 Hz	66
59b	R = CH_3		(d) $1,20.10^{-6}$ J = 7 Hz	71
59c	R = $CH(CH_3)_2$		(d) $1,18.10^{-6}$ J = 7 Hz	70

* après épimérisation

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Synthèse des Cyclohexènones :

I - Synthèse de la cyclohexène-2 one-1 (50) 55a

1) Synthèse de l'éthoxy-3 cyclohexène-2 one-1

Dans un ballon, muni d'un Dean-Stark, on porte à reflux, 53 g (0,47 M) de dihydrorésorcinol, 2,3 g d'acide para-toluènesulfonique, 250 ml d'éthanol absolu et 900 ml de benzène. Lorsque la température de distillation atteint 78°, l'ébullition est arrêtée et la solution résiduelle est lavée avec une solution de NaOH à 10 % saturée en NaCl, puis à l'eau jusqu'à pH neutre. Après distillation des solvants, le liquide résiduel est rectifié sous pression réduite. On obtient 45 g d'éthoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (Rdt 70 %).

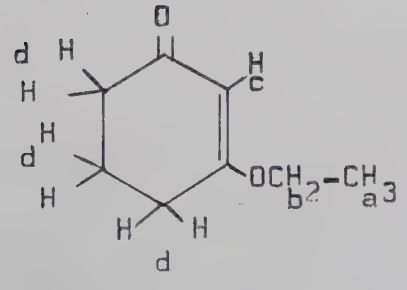
$Eb_{0,1} = 60°$ $\quad n_D^{29} = 1,4010$

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\quad \nu_{C=O} = 1720\ cm^{-1}$

$\nu_{C=C} = 1610\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3 H triplet centré à $1,20.10^{-6}$

δ_{Hb} 2 H quadruplet " à $3,78.10^{-6}$

δ_{Hc} 1 H singulet à $5,05.10^{-6}$

δ_{Hd} 6 H massif étalé de 1,65 à $2,40.10^{-6}$

2) Synthèse de la cyclohexène-2 one 55a

On ajoute goutte à goutte une solution de 43 g (0,3 M) d'éthoxy-3 cyclohexèn-2 one dans 50 ml d'éther anhydre, à 6 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 200 ml d'éther anhydre, tout en maintenant le reflux du solvant. Après l'addition, on maintient l'ébullition pendant 30 minutes. Après refroidissement. le complexe est hydrolysé par 15 ml d'eau. Le mélange est ensuite versé dans 500 ml d'acide sulfurique à 10 % préalablement refroidi. On extrait plusieurs fois à l'éther. La phase éthérée est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation de l'éther on distille, sous pression réduite, 20 g de cyclohexènone. (Rdt % 62).

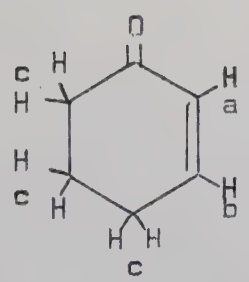
$Eb_{27} = 70\text{-}72^0$ $\quad n_D^{22} = 1,4820$

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O} = 1.675\ cm^{-1}$

$\nu_{C=C} = 1.620\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1 H doublet centré à $5,72.10^{-6}$

δ_{Hb} 1 H massif centré à $6,82.10^{-6}$

δ_{Hc} 6 H massif étalé 1,00 à $2,50.10^{-6}$

II - Synthèse de la méthyl-6 cyclohexène-2 one (51) 55b

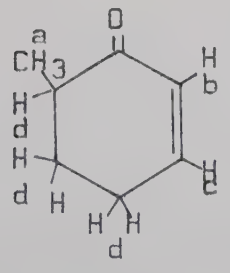
On dissout 22 g (3 A) de lithium dans 1,5 litre d'ammoniac et on ajoute 99 g (0,75 M) d'orthométhylanisole dans 300 ml d'alcool tertiobutylique. Le mélange est agité jusqu'à décoloration. On ajoute alors 1,5 l d'eau et on laisse la température remonter à 25°. On extrait à l'éther. Après avoir distillé l'éther et l'alcool tertiobutylique à la pression ordinaire, le liquide résiduel est hydrolysé dans 1,5 l d'acide chlorhydrique à 5 % à 90° en une heure. Après refroidissement, on extrait à l'éther. Le solvant est éliminé à la pression ordinaire et la méthylcyclohexènone est distillée sous pression réduite en présence d'hydroquinone. On obtient ainsi 67 g de méthylcyclohexènone. Rdt 67 %. $Eb_{18} = 67^0$ $n_D^{23} = 1,4780$ qui est utilisée sans purification ultérieure (51).

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O} = 1.675\ cm^{-1}$

$\nu_{C=C} = 1.620\ cm^{-1}$

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3 H doublet centré à $1,12.10^{-6}$

δ_{Hb} 1 H doublet " à $5,80.10^{-6}$

δ_{Hc} 1 H massif centré à $6,80.10^{-6}$

δ_{He} 5 H massif de $1,60$ à $2,50.10^{-6}$

III - Synthèse de l'isopropyl-6 cyclohexène-2 one (51) 55c

1) Isopropyl-2 anisole (52)

L'isopropyl-2 phénol commercial (EG A) est méthylé par le sulfate de méthyle pour donner l'isopropyl-2 anisole avec des rendements de 85 %. $Eb_{25} = 95^0$.

2) Isopropyl-6 cyclohexène-2 one

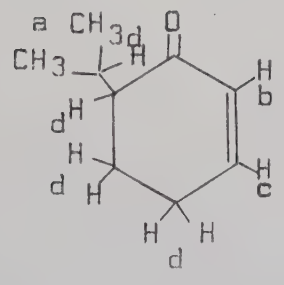
On dissout 14 g (2 A) de lithium dans 1 litre d'ammoniac et on ajoute 75 g (0,5 M) d'isopropyl-2 anisole dans 200 ml d'alcool tertiobutylique et 100 ml de tétrahydrofuranne jusqu'à décoloration. On opère ensuite comme dans le cas de la méthyl-6 cyclohexènone. On obtient 42 g (Rdt % 60 %) d'isopropyl-6 cyclohexènone. $Eb_{35}=100^0$.

Caractéristiques Physiques.

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ 1670 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1620 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H 2 doublets centrés à 0,82 et $0,90.10^{-6}$

δ_{Hb} 1 H doublet centré à $5,80.10^{-6}$

δ_{Hc} 1 H massif centré à $6,78.10^{-6}$

δ_{Hd} 6 H massifs de 1,60 à $2,58.10^{-6}$

B) Synthèse des NNdiéthylamino-8-méthyl-7 bicyclo [4,2,0] octène-7 one-2 56

Méthode Générale :

On porte à ébullition (80°) sous azote, 0,04 M de cyclohexènone et 0,04 M de NNdiéthylaminopropyne dans 15 ml d'un mélange acétonitrile tétrahydrofuranne (5/2) pendant 24 heures. On chasse les solvants et l'ynamine n'ayant pas réagi à l'évaporateur rotatif et le résidu est rectifié sous pression réduite.

NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [4,2,0] octène-7 one-2 56a

A partir de 3,84 g (0,04 M) de cyclohexènone et de 4,4 g de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 4,4 g de 56a (Rdt % 52) $Eb_{0,06}$ = 88 - 90° $n_D^{20,8}$ = 1,5070 (une fraction distillant (0,9 g) entre 92 et 120° est constituée d'un mélange de 56a et d'[oxo-3' cyclohexyl]-2 cyclohexènone-2 one-1 57).

Analyse $C_{13}H_{21}ON$ M = 207

	C	H	N
Calc. %	75,36	10,14	6,76
Tr.	75,20	10,25	6,90

Caractéristiques Physiques :

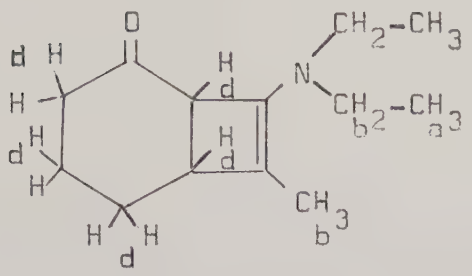
Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ 1695 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1675 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} : 225 nm

ε = 9.600

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,02.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H pic à $1,62.10^{-6}$

δ_{Hc} 4 H quadruplet centré à $3,04.10^{-6}$

H_d 8 H massif de 1,4 à $3,2.10^{-6}$

[Oxo-3' cyclohexyl]-2 cyclohexène-2 one (42) 57a

La fraction distillant 0,9 g entre 92° et 120° est traité par HCl à 10 %. On extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée au bicarbonate de sodium puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est distillé. On obtient ainsi 0,3 g de 57a. (Rdt % 10)

$Eb_{0,05}$: 127 - 130 $n_D^{20,8} = 1,5220$ (litt. 1,5230)

L'acidification de la solution alcaline permet d'isoler, après extraction à l'éther, 0,2 g d'acide [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58a.

Caractéristiques Physiques :

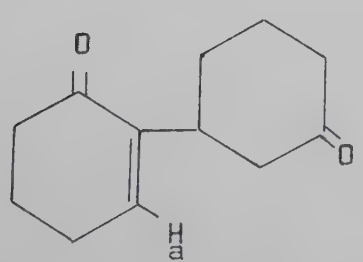
Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O}$ 1715 cm^{-1} , 1665 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1635 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)

δ_{Ha} 1 H triplet centré à $6,71.10^{-6}$

15 H massifs de 1,60 à $3,10.10^{-6}$



NNdiéthylamino-8 diméthyl-3-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2 56b

A partir de 4,4 g (0,04 M) de méthyl-6 cyclohexènone et de 4,4 g (0,04 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 4,3 g de 56b (Rdt % 50).

$Eb_{0,05}$ 90-92° n_D^{22} = 1,4998

A partir de la fraction bouillant entre 92° et 120°, on a pu isoler 0,310 g de 57d (Rdt % 7).

Analyse $C_{14}H_{23}ON$ M = 221

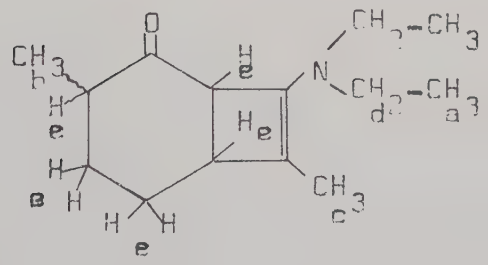
	C	H	N
Calc. %	75,97	10,48	6,33
Tr.	75,92	10,50	6,48

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1670 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,02.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H doublet centré à $1,10.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H pic à $1,68.10^{-6}$

δ_{Hd} 4 H quadruplet centré à $3,05.10^{-6}$

δ_{He} 7 H massifs de 1,5 à $3,14.10^{-6}$

NNdiéthylamino-8 Isopropyl-3 méthyl-7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2 56c

A partir de 5,52 g(0,04 M) d'isopropyl-6 cyclohexènone et de 4,4 g (0,04 M) de NNdiéthylaminopropyne, on obtient après distillation 3,80 g de 56 c. Rdt % 38. $Eb_{0,03}$: 100°

n_D^{27} = 1,4970.

On isole à partir de la fraction bouillant entre 105 et 130° 0,35 g de 57c (Rdt % 6).

Analyse $C_{16}H_{27}NO$ M = 249

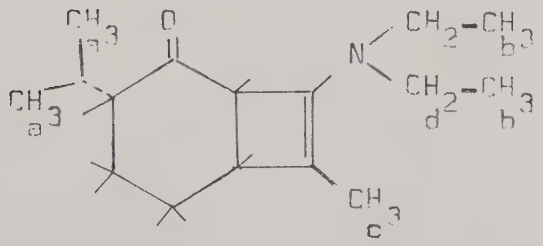
	N
Calc.	5,63
Tr.	6,04

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O}$ 1.690 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.670 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H 2 doublets centrés à 0,80 et 0,82.10^{-6}

δ_{Hb} 6 H 1 triplet centré à 1,05.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H 1 pic à 1,65.10^{-6}

δ_{Hd} 4 H massif centré à 3,05.10^{-6}

C) Synthèse des acides [oxo-3' cyclohexyl-1']-2 propioniques 58

Méthode Générale :

a) Hydrolyse Chlorhydrique

On ajoute goutte à goutte (2.10^{-2} M) d'aminobicyclooctènone 56 ou 61 à 40 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. On laisse ensuite agiter une heure à la température ambiante. On extrait plusieurs fois à l'éther et on purifie le cétoacide par extraction au bicarbonate de sodium.

b) Hydrolyse Acétique

On ajoute goutte à goutte (2.10^{-2} M) d'aminobicyclooctènone 56 ou

61 à 40 ml d'une solution d'acide acétique à 60 %, puis on opère de la même façon que pour l'hydrolyse chlorhydrique.

Acide [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58a

Méthode A : A partir de 4,1 g de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2, on obtient 2,2 g (Rdt % 70) d'acide. F = 76° (litt.76°). Ether-Ether de Pétrole (10/1)

Analyse : $C_9H_{14}O_3$ M = 270

Calc. %	63,47	8,28
Tr.	63,55	8,14

Chromatographie en phase gazeuse

DEGS 10 % H_3PO_4 20 %, 2,5 m 1 8 T colonne 200°

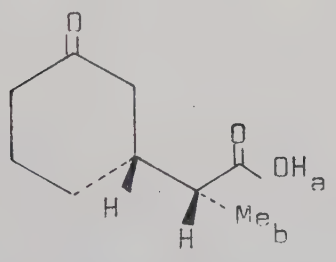
T injecteur 270° débit 30 ml/min, temps de rétention 4 min 30sec

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge $CHCl_3$ ν_{OH} = 2.600 3.200 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ = 1.710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 9,67.10^{-6} (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H doublet centré à 1,20.10^{-6} J = 7 Hz

Acide [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58b

Méthode A : A partir de 5,6 g (0,035M) de NNdiéthylamino-8 diméthyl-3,7 bicyclo [4,2,0] octène-7 one-2, on obtient 3,15 g (Rdt % 68) d'acide trans. F = 81°. Ether-Ether de pétrole(10-1).

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ M = 184

	C	H
Calc. %	65,27	8,77
Tr.	65,40	8,91

Chromatographie en Phase Gazeuse

DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1 8, 2,5 m T colonne 200.

T injecteur 260, gaz vecteur Helium débit 30/ml minute.

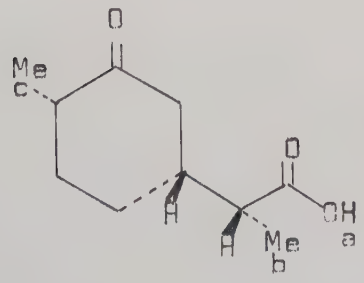
t de rétention 15'30"

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} = 3.200 2.650

$\nu_{C=O}$ = 1.710

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



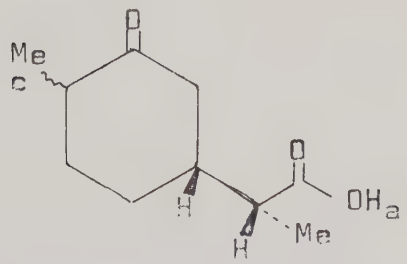
δ_{Ha} 1 H singulet à 10,49.10^{-6} (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H doublet centré à 1,18.10^{-6} J = 7 Hz

δ_{Hc} 3 H doublet centré à 1,03.10^{-6} J = 7 Hz

Méthode B : A partir de 3 g (0,013 M) de NNdiéthylamino-8 diméthyl-3,7 bicyclo [4.2.0] octène-7 one-2, on obtient 1,5 g. (Rdt % 68) d'acide cis-trans, se présentant sous forme d'une huile incristallisable. Ce mélange d'acide présente le même temps de rétention en CPG que l'acide trans pur. Il se différencie en RMN. IR : 3200-2650 cm^{-1} et 1710 cm^{-1}.

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H 1 singulet à $11,18.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H 1 doublet centré à $1,18.10^{-6}$ (J = 7 Hz)

δ_{Hc} 3 H 2 doublets centrés à $1,03(d_1)$ et $1,12(d_2).10^{-6}$

J_1= 7 Hz J_2= 7,5 Hz

Epimérisation : 1,5 g (8.10^{-3}M) d'acide cis trans est agité dans 20 ml de soude 0,5 N pendant une heure. Après acidification et extraction on récupère l'acide trans. F = 81°.

Acide [oxo-3' Isopropyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58c

Méthode A ou B : A partir de 2,5 g de NNdiéthylamino-7 isopropyl-3 méthyl-8 bicyclo 420 octène-7 one-2, on obtient 1,55 g de céto-acide (Rdt % 73). F = 92° (Ether-Ether de pétrole).

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$ M = 212

	C	H
Calc.	67,92	9,50
Tr.	68,01	9,38

Chromatographie en Phase Gazeuse

DEGS 10 % H_3PO_4 20 %. 1 8, 2,5 m T colonne 205°

T injecteur 260° gaz vecteur Helium, débit 30 ml/minute

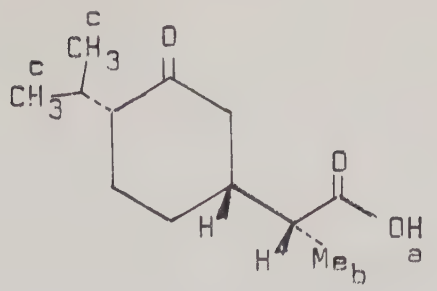
temps de rétention 24 minutes.

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} = 3.200 2.600

$\nu_{C=O}$ = 1.710

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $10,21.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H doublet centré à $1,16.10^{-6}$ J = 7 Hz

δ_{Hc} 6 H 2 doublets centrés à 0,82 et $0,92.10^{-6}$ J_1 = 7 Hz J_2 = 7 Hz

D - Synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 endo bicyclo [420] octène-1 one-2 61

Méthode Générale : On agite pendant une heure une solution de 0,04 M de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2 dans 10 ml de tétrahydrofuranne et 5 gouttes d'eau. On sèche sur $MgSO_4$ et on évapore le solvant.

NNdiéthylamino-8 méthyl-7 endo bicyclo[420]octène-1 one-2 61a

A partir de 4 g de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo[420] octène-7 one-2, on obtient 4 g de 61a qui cristallise après quelques jours au réfrigérateur. F = 68° (Ether de Pétrole). $Eb_{0,06}$: 100°.

Analyse $C_{13}H_{21}ON$ M = 207

Calc. %	75,36	10,14	6,76
Tr.	75,18	10,23	6,68

Caractéristiques Physiques :

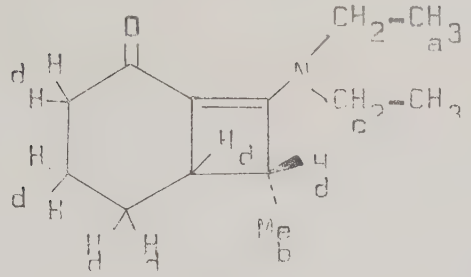
Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$: 1.640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1.570 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (cyclohexane) λ_{max} : 320 nm

ε = 17.000

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,13.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H doublet centré à $1.20.10^{-6}$

J = 7 Hz

δ_{Hc} 4 H massif centré à $3,52.10^{-6}$

δ_{Hd} 8 H massifs de 1,5 à $3,2.10^{-6}$

Hydrolyse de 61a par l'acide Chlorhydrique à 10 %

A partir de 550 mg de 61a, on obtient selon la méthode A, 350 mg de cétoacide 58a Rdt % 77 : F 76° - ayant le même spectre de RMN et IR que l'échantillon résultant de l'hydrolyse acide de 56a (FM 76°).

NNdiéthylamino-8 diméthyl-3,7 endo bicyclo[420] octène-1 one-2 61b

A partir de 4,45 g de NNdiéthylamino-8 diméthyl-3-7 bicyclo[420] octène-7 one-2, on obtient 4,45 g de 61b qui est purifié par distillation sous pression réduite.

$Eb_{0,05}$ 98-100° $n_D^{23} = 1,5390.$

Analyse $C_{14}H_{23}ON$ M = 221

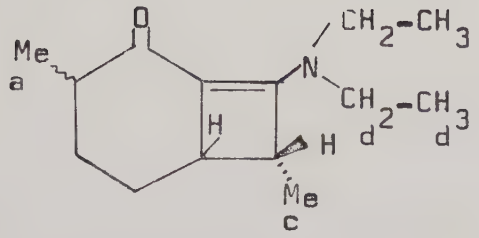
	C	H	N
Calc. %	75,97	10,48	6,33
Tr.	75,95	10,51	6,60

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O}$: 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1570 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3 H 2 doublets centrés à $0,94.10^{-6}$ J = 7 Hz et $1,08.10^{-6}$ J = 7,2 Hz

δ_{Hb} 6 H triplet centré à $1,17.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,23.10^{-6}$ J = 7 Hz

NNdiéthylamino-8 Isopropyl-3 méthyl-7 endo bicyclo [420] octène-1 one-2 61c

A partir de 2,60 g de NNdiéthylamino-8 isopropyl-3 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2, on obtient 2,6 g de 61c.

$Eb_{0,05}$: 115-117°.

Analyse $C_{16}H_{27}ON$ M = 249

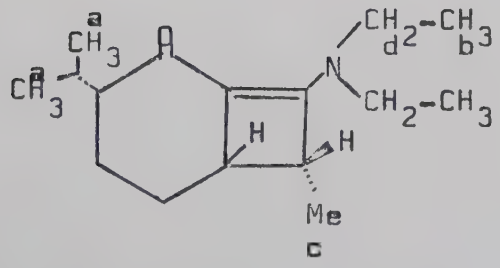
	C	H	N
Calc. %	77,08	10,91	5,63
Tr.	76,98	11,09	5,56

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ 1.640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.570 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H 2 doublets centrés à $0,79.10^{-6}$ et $0,40.10^{-6}$ $J_{1,2}$ = 7 Hz

δ_{Hb} 6 H triplet centré à $1,12.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,19.10^{-6}$ J = 7 Hz

δ_{Hd} 4 H massif centré à $1,43.10^{-6}$

Synthèse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [420] octène-1 one-2 62

Méthode Générale : On fait passer un courant rapide d'acide chlorhydrique sec, à 0°, dans solution de 2.10^{-2}M de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2 dans 20 ml d'éther anhydre pendant cinq minutes. Le sel d'immonium précipite sous forme cristalline, puis se transforme en une huile insoluble dans l'éther. On agite ensuite sous azote pendant 24 heures. On verse alors le mélange dans 30 ml de HCl à 5 %, puis on neutralise rapidement par du carbonate de potassium sec. On extrait à l'éther. L'acidification des phases alcalines permet d'isoler un peu de cétoacide 58 résultant de l'hydrolyse de l'aminobicyclo [420] octènone à Méthyle endo 61 .

NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [420] octène-1 one-2 62a

A partir de 6,10 g ($2,95.10^{-2}$M) de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo 420 octène-7 one-2 on obtient 4,5 g de 62a (Rdt % 74). $Eb_{0,03}$ 97-98° $n_D^{23} = 1,5489$

Des phases alcalines, on isole 0,5 g de cétoacide 58a (F = 76°)

Analyse $C_{13}H_{21}ON$	M = 207	C	H	N
	Calc. %	75,36	10,14	6,76
	Tr.	75,72	9,80	7,09

Caractéristiques Physiques :

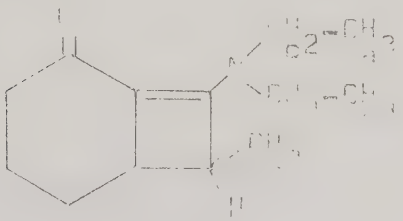
Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O}$: 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$: 1570 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet cyclohexane λ_{max} 320 nm

ε = 14.500

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,13.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H doublet centré à $1,23.10^{-6}$

J = 7 Hz

δ_{Hc} 4 H massif centré à $3,52.10^{-6}$

NNdiéthylamino-8 diméthyl-3,7 exo bicyclo [420] octène-1 one-2 62b

A partir de 6 g ($2,7.10^{-2}$ M) de NNdiéthylamino-8 diméthyl-3-7 bicyclo [420] octène-7 one-2, on obtient 4,85 g de 62b (Rdt % 85). $Eb_{0,03}$ 98-100°

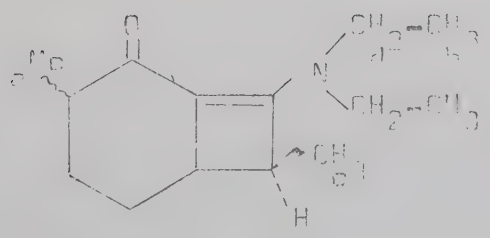
Analyse $C_{14}H_{23}ON$ M = 221

	C	H	N
Calc. %	76,06	10,48	6,33
T..	76,33	10,69	6,62

Spectre Infra-Rouge(pur) : $\nu_{C=O}$ 1.640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.570 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3 H 2 doublets centrés à

$1,00.10^{-6}$ J = 7 et

$1,10.10^{-6}$ J = 7,2 Hz

δ_{Hb} 6 H triplet centré à $1,17.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré $1,25.10^{-6}$

J = 7 Hz

δ_{Hd} 4 H massif centré à $3,43.10^{-6}$

NNdiéthylamino-8 Isopropyl-3 méthyl-7 exo bicyclo[420]octène-one-2 62c

A partir de 4,5 g ($1,8.10^{-2}$M) de NNdiéthylamino-8 Isopropyl-3 méthyl-7 bicyclo[420] octène-7 one-2, on obtient 3,5 g de 62c (Rdt % 78), $Eb_{0,01}$ 105-110° $n_D^{20} = 1,530$

Analyse $C_{16}H_{27}ON$ M = 249

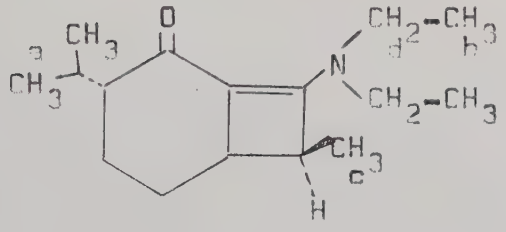
	N
Calc. %	5,63
Tr.	6,06

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1570 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 6 H 2 doublets centrés à 0,78 et $0,90.10^{-6}$ J_1=7 Hz J_2=7 Hz

δ_{Hb} 6 H triplet centré à $1,12.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,22.10^{-6}$ J = 7 Hz

δ_{Hd} 4 H massif centré à $3,43.10^{-6}$

E - Synthèse des Acides oxo-3' cyclohexyl-1' -2 propionique 59

L'hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo[420] octène-1 one-2 est effectuée selon la méthode B(p.109).

Acide [oxo-3' cyclohexyl-1']-2 propionique 59a

A partir de 4 g (10^{-2}M) de NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [420] octène-1 one-2, on obtient 2,5 g de 59a(Rdt% 66).

C'est une huile incristallisable qui est purifié par distillation.

$Eb_{0,05}$ = 130°.

Analyse $C_9H_{14}O_3$ M = 160

	C	H
Calc. %	63,47	8,28
Tr.	63,07	8,78

Chromatographie en phase gazeuse

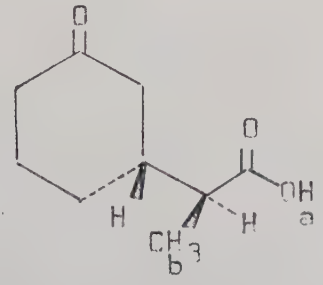
DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 2,5 m 1 8, Température colonne 200°. Température injecteur 270, gaz vecteur He, débit 30 ml min, temps de rétention 4' 50" .

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge : ($CDCl_3$) ν_{OH} = 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ = 1.710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 10,24.10^{-6}

δ_{Hb} 3 H doublet centré à 1,22.10^{-6}

J = 7 Hz

Acide [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionique 59b

A partir de 3 g (1,37.10^{-2}M) de NNdiéthylamino-8 diméthyl-3-7 exo bicyclo[4.2.0]octène-1 one-2, on obtient 1,8 g de 59b (Rdt ≃ 71) qui se présente sous forme d'une huile incristallisable composée d'un mélange cis trans, qui est purifiée par distillation. $Eb_{0,05}$ 135°.

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ M = 184

	C	H
Calc. %	65,27	8,77
Tr.	65,25	8,68

Chromatographie en phase gazeuse

DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1 8, 2,5 m Température Colonne : 200°

Température Injecteur : 260°, gaz vecteur : Helium,

débit : 30 ml/ nm, temps de rétention : 17 minutes.

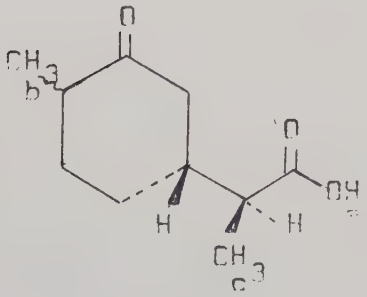
Le chromatogramme revèle la présence de 5 % de cétoacide 58b

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} 3.200 cm^{-1} 2.650 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1.710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 10,97.10^{-6}

(mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H 2 doublets d'égale intensité centrés à 1,02 (J= 7 Hz)

et 1,11.10^{-6} (J = 7,5 Hz)

δ_{Hc} 3 H 1 doublet centré à

1,20.10^{-6} 7 Hz

L'épimérisation de cet acide par la soude 0,5 N conduit après acidification à l'acide trans :

Chromatographie en Phase gazeuse : mêmes conditions que pour le mélange (cis-trans).

Temps de rétention : 17 minutes.

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)

δ_{H_b} 3 H 1 doublet centré à 1,02.10^{-6}

J = 7 Hz

Acide [oxo-3' isopropyl-4' cyclohexyl-1']-2 propionique 59c

A partir de 4 g ($1,6.10^{-2}$ M) de NNdiéthylamino-8-Isopropyl-3 méthyl-7 exo bicyclo[420]octène-1 one-2, on obtient 2,4 g de 59c (Rdt % 70). F = 82° Ether-Ether de pétrole.

(F_M avec cétoacide 58c : 62-68°)

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$ M = 212

	C	H
Calc. %	67,92	9,50
Tr.	67,90	9,77

Chromatographie en Phase Gazeuse

DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1 8, 2,5 m, Température Colonne:205°

Température injecteur 260°, gaz vecteur : Hélim, débit 30 ml/min

Temps de rétention : 26' 30"

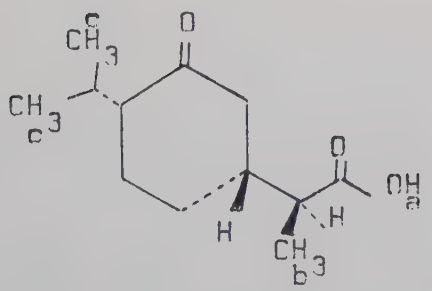
Le chromatogramme révèle la présence de 5 % de cétoacide diastéréoisomère.

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} : 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$: 1.710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $10,80.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H doublet centré à $1,18.10^{-6}$ J = 7 Hz

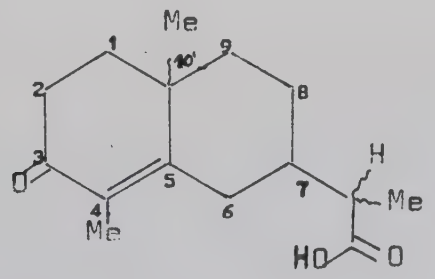
δ_{Hc} 6 H 2 doublets centrés à 0,82(J = 7 Hz) et $0,92.10^{-6}$ J = 7 Hz

CHAPITRE II

DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES [OXO-3'CYCLOHEXYL-1'] -2 PROPANOIQUES OBTENUS PAR HYDROLYSE STEREOSELECTIVE DES N,N DIETHYLAMINO-8 METHYL-7 BICYCLO [420] OCTENONES.

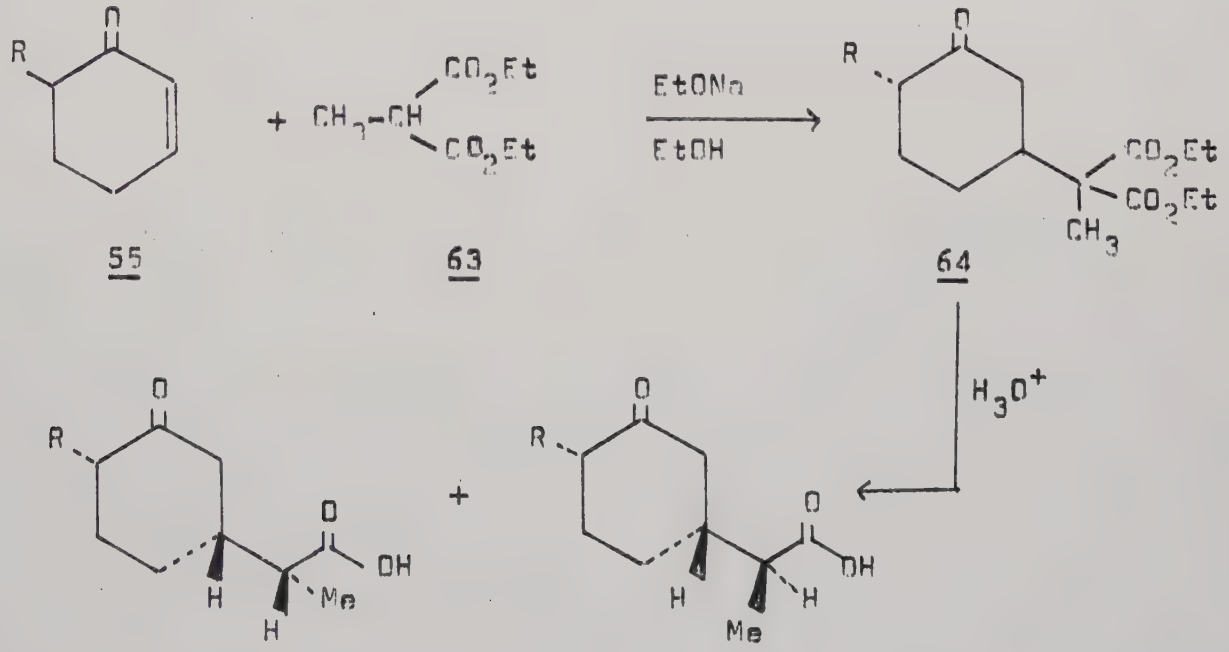
Nous avons décrit au chapitre précèdent l'hydrolyse acide des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2 56 et montré qu'elle conduit au seul cétoacide 58 alors que l'hydrolyse des NNdiéthylamino-8 méthyl-7 exo- bicyclo [420] octène-8 one-2 62 engendre le cétoacide diastéréoisomères 59.

La comparaison de ces dérivés 58 et 59 avec des échantillons préparés par réaction de Michael entre le méthylmalonate de diéthyle et les cyclohéxènones 55, ainsi que l'identification de chacun des deux acides résultant de la réaction d'annélation de Robinson des cétoacides 58b et 59b (R=Me) sur la pentène-1 one-3 avec deux des quatre acides [oxo-3' diméthyl-4' 10' octahydro-1',2', 3', 6', 7', 8', 9', 10' naphtyl-7'] -2 propioniques A de stéréochimie connue (54)(55), permettent de contrôler leur identité et de leur attribuer les structures données précèdemment.



A) Synthèse des [oxo-3' cyclohéxyl-1']-2 propanoïques 58 et 59 par réaction de Michael du méthyle malonate de diéthyle sur les cyclohéxènones 55.

La réaction du méthylmalonate de diéthyle sur les cyclohéxènones dans les conditions de la réaction de Michael selon (53), engendre comme il est prévu un mélange équimoléculaire des deux cétoacides diastéréoisomères 58 et 59.



55 63 64

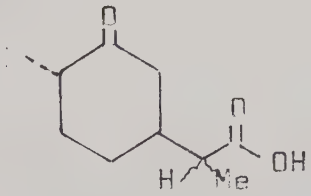
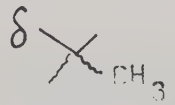
58 59

Lorsque la cyclohéxènone est substituée en position 6 (R = Me ou Pr), il se forme le diester thermodynamiquement le plus stable, c'est-à-dire celui où les deux substituants sont en positions diéquatoriales. On remarque, par exemple, dans le spectre de Résonance Magnétique Nucléaire du diester 64b (R = Me), que le signal de ce groupement se présente en un seul doublet centré à 1.10^{-6}.

Le mélange de ces deux acides 58 et 59 a été identifié aux échantillons obtenus par hydrolyse des bicyclooctènones 56 et 62, par comparaison des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire et par Chromatographie en Phase Gazeuse.

Les résultats concernant les mélanges de ces céto-acides 58 et 59 sont consignés dans le tableau XI.

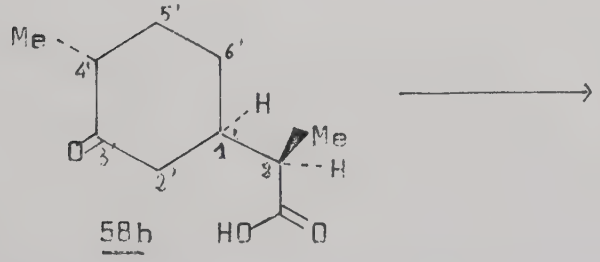
Tableau XI

	N°	RMN CCl_4 
R = H	58a 59a	$1,20.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz $1,22.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz
R = Me	58b 59b	$1,18.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz $1,20.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz
R = IPr	58c 59c	$1,16.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz $1,18.10^{-6}$ (d) J = 7 Hz

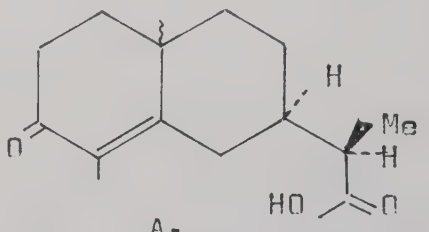
B) Détermination de la stéréochimie des [oxo-3' cyclohéxyl-1'] -2 propanoïques 58 et 59 .

La stéréochimie relative des centres asymétriques en positions 1' et 2 des cétoacides 58b et 59b (R = Me) pouvaient être déterminées en identifiant les acides A_1 et A_2 résultant de la réaction d'annélation de Robinson de chacun d'eux sur la pentène-1 one-3 dans des conditions non épimérisantes pour le centre en position 2, avec les quatre acides A_1 (68 et 72) et A_2 (69 et 73) dont la stéréochimie est bien connue puisqu'elle a été reliée à celle de la santonine naturelle (54) (55) .

Si l'acide 58b a la structure que nous lui avons attribuée au chapitre précèdent, il devra conduire, par réaction avec la pentène-1 one-3 à deux acides de structure A_1

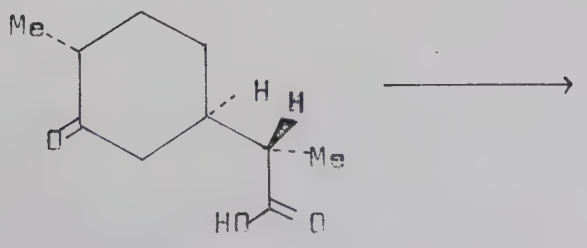


58b

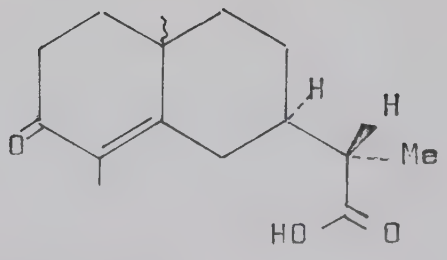


A_1

L'acide 59b conduira dans les mêmes conditions aux acides de structure A_2



59b



A_2

Nous décrivons d'abord la synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4', 10' octahydro-1', 2', 3', 6', 7', 8', 9', 10' naphtyl-7'] -2 propioniques A*, selon T. Miki, puis nous exposons les résultats obtenus par réaction de Robinson des acides 58b et 59b sur la pentène-1 one-3 .

1°) Synthèse des [oxo-3' diméthyl-4', 10' octahydro -1', 2', 3', 6', 7', 8', 9', 10' naphtyl-7'] -2 propanoïques 68, 69, 72, et 73*.

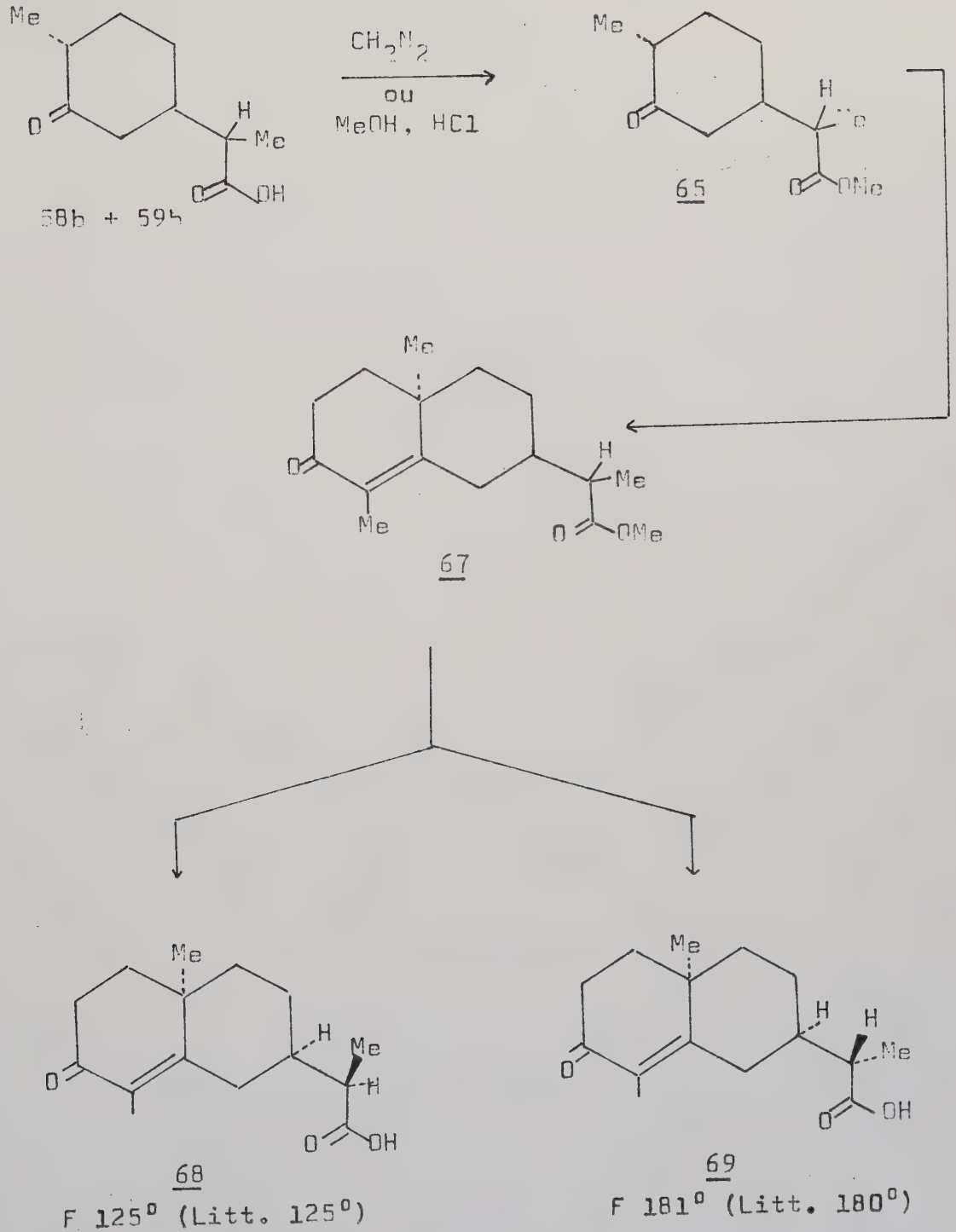
a) Synthèse de 68 et 69 selon (55a)

Les esters méthyliques 65 correspondant aux cétoacides 58b et 59b (mélange équimoléculaire obtenu par réaction de Michael du méthylmalonate de diéthyle sur la méthyl-6 cyclohexénone 55b) sont mis en réaction avec l'iodure de diéthylméthyl oxo-3 pentylammonium 66 dans les conditions d'annélation de Robinson selon (55a) . On obtient l'ester 67 avec un rendement de 37 % et l'hydrolyse de cet ester engendre les acides 68 et 69 ayant la chaîne propionique en position axiale, avec un rendement global de 80 % . (Tableau XII)

Les deux cétoacides 72 et 73* ayant la chaîne propionique en position équatoriale sont, dans ces conditions, des produits minoritaires de la réaction et ne sont pas isolables à l'état pur .

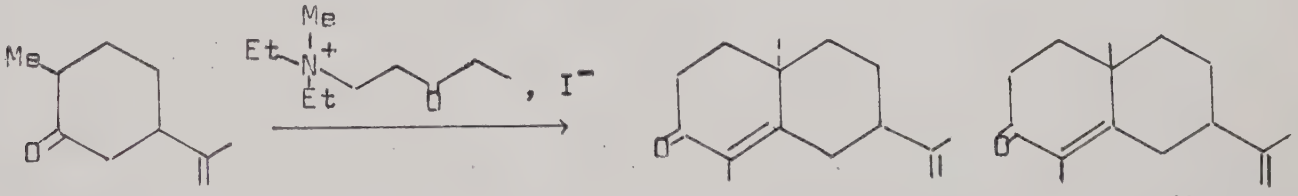
* voir les formules de ces acides p. 154

Tableau XII


Me
O
H
Me
O
OH
58b + 59b
CH_2N_2
ou
MeOH, HCl
Me
O
H
Me
O
OMe
65
Me
O
H
Me
Me
O
OMe
67
Me
O
H
Me
H
O
OH
68
F 125° (Litt. 125°)
Me
O
H
H
Me
O
OH
69
F 181° (Litt. 180°)

En effet, comme Mac Quillin l'a montré, lors de la synthèse de l'α cyperone E (56)*, la réaction d'annélation de Robinson d'une méthyl-2 cyclohéxanone, substituée en position 5 par un groupement encombrant sur la propène-1 one-3, conduit sélectivement à l'octahydronaphtalènone ayant ce groupement en position axiale, c'est-à-dire trans par rapport au méthyle angulaire.

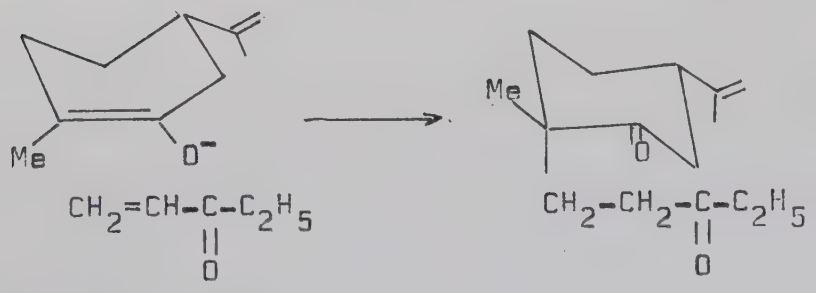
*C'est ainsi que la réaction de la dihydrocarvone C sur l'iodure de diéthylméthyl oxo-3 pentylammonium engendre l'α épi-cypèrone D avec une sélectivité de 80 %.



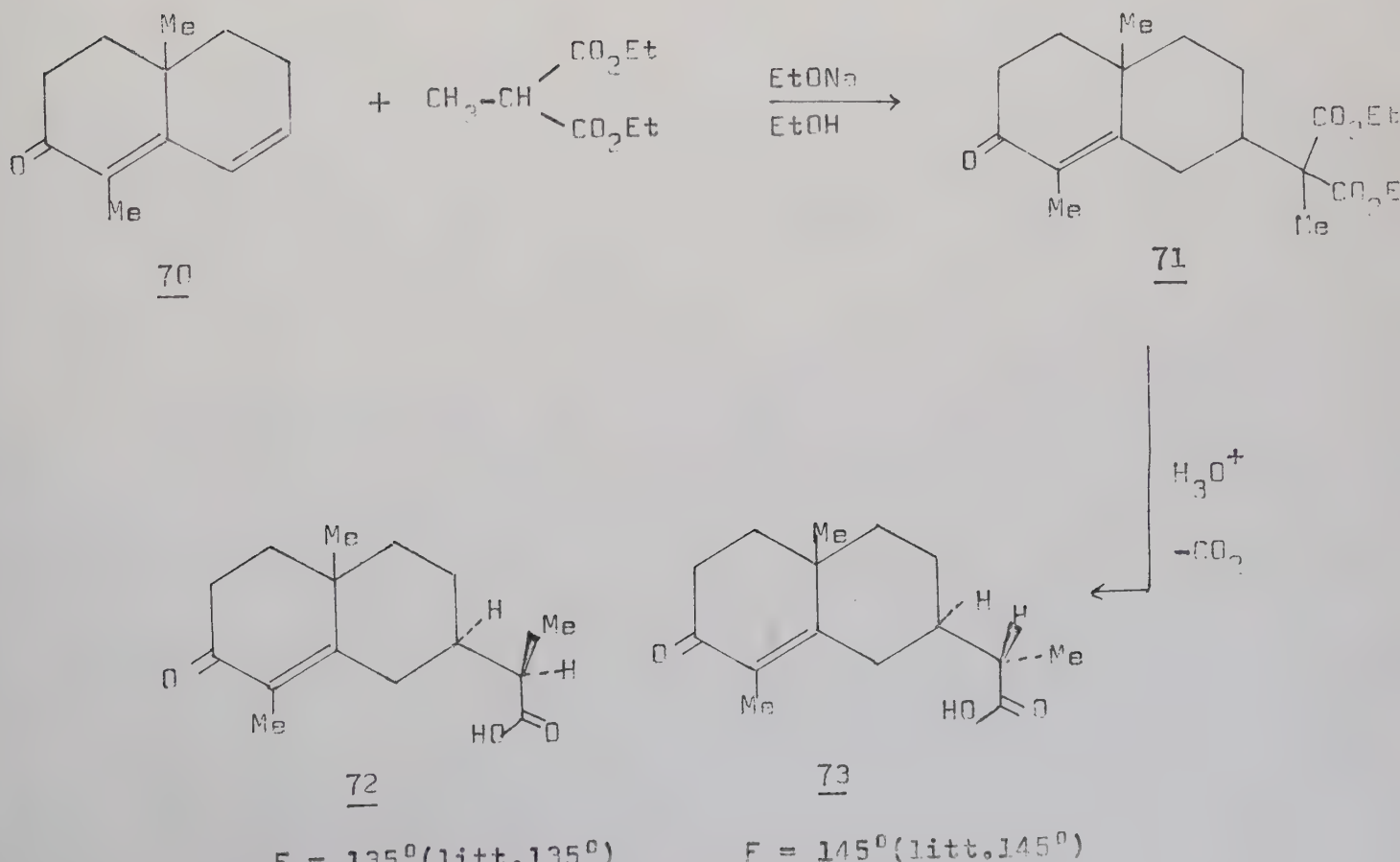
C D(80 %) E (20 %)

Une attaque axiale, énergiquement plus favorable, de la pentène-1 one-3 sur l'énolate de la cyclohéxanone C dans sa conformation chaîse la plus stable F comportant le groupement isopropènyle en position équatoriale (56) (57), permet de rationnaliser la stéréosélectivité de cette réaction.

(F)



b) Les cétoacides 72 et 73 ayant la chaîne propionique en position équatoriale, ont été obtenus (55b) par réaction de Michael du méthylmalonate de diéthyle sur l'oxo-3 diméthyl-4,10 hexahydro-1,2,3,8,9,10 naphtalène 70, préparé selon Gunstone et Heggie (60). En effet, lorsque cette réaction est conduite dans les conditions favorables au contrôle thermodynamique, on isole uniquement le diester 71 (Rdt % : 40) comportant le groupement méthylmalonique en position équatoriale (55b) (58) (59). L'hydrolyse de ce diester 71 conduit aux cétoacides 72 et 73 avec un rendement global de 85 %.



70

71

72

73

F = 135°(litt.135°)

F = 145°(litt.145°)

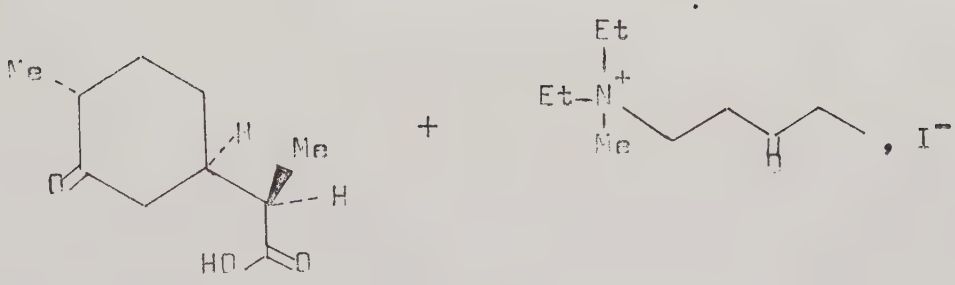
2°) Synthèse des [oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1', 2', 3', 6', 7', 8', 9', 10' naphtyl-7'] -2 propanoïques par réaction d'annélation de Robinson des sels de sodium des cétoacides 58b et 59b sur la pentène-1 one-3.

Nous avons effectué la réaction d'annélation de Robinson sur les sels de sodium des cétoacides 58b et 59b, afin d'éviter toute cause d'épimérisation du centre asymétrique en α de la fonction acide. La réaction a été conduite en présence d'iodure de diéthylméthyl oxo-3' pentylammonium dans les conditions décrites par T. Miki (55a) et nous avons obtenus les acides [oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1', 2', 3', 6', 7', 8', 9', 10' naphtyl-7'] -2 propioniques avec un rendement global de 30 %.

a) Le '[oxo-3' méthyl-4' cyclohéxyl-1'] -2 propanoïque 58b, résultant de l'hydrolyse du NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo[420] octène-7 one-2 56b (contrôle cinétique) a conduit dans ces conditions à l'acide 68 accompagné de faibles quantités de 72, tous deux exempts de leurs diastéréoisomères 69 et 73 (tableau XIII).

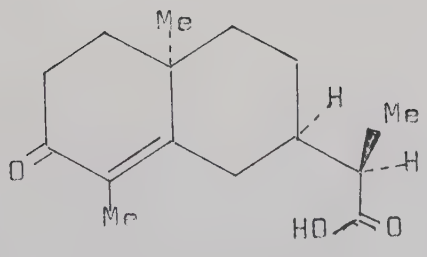
Ces deux acides 68 et 72 ont, en effet, la même stéréochimie relative que l'acide 58b.

Tableau XIII



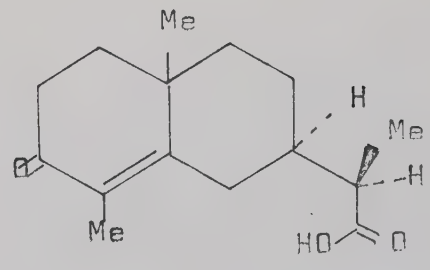
58b

1) MeONa, MeOH, C_6H_6
2) HCl



68

F : 125°



72

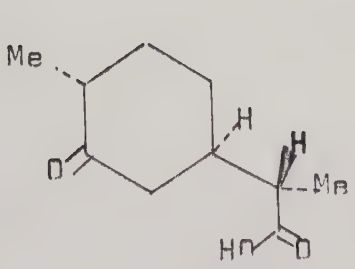
F : 135°

b) Dans les mêmes conditions, l'[oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1']-2 propanoïque 59b résultant de l'hydrolyse acide du NN diéthylamino-8 méthyl-7 exo bicyclo [420] octène-8 one-2 62b (contrôle thermodynamique), conduit, comme on pouvait s'y attendre, au cétoacide 69, accompagnés de 73 en faibles quantités (tableau XIV).

Tous ces acides 68 et 72 d'une part, et 69 et 73 d'autre part, ont été identifiés aux échantillons authentiques préparés selon T. Miki, par mesure des points de fusion mélangés et comparaison des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (voir Partie Expérimentale).

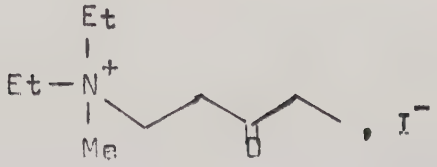
Ces résultats permettent de confirmer les structures que nous avons attribuées aux cétoacides 58 et 59 et aux NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclooctène-8 one-2 61 (méthyl-7 endo) et 62 (méthyl-7 exo).

Tableau XIV



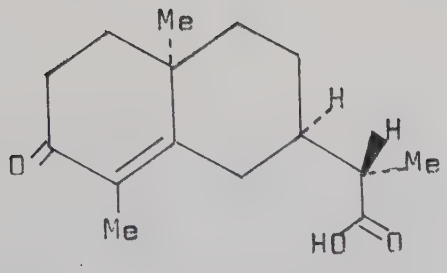
59b

+



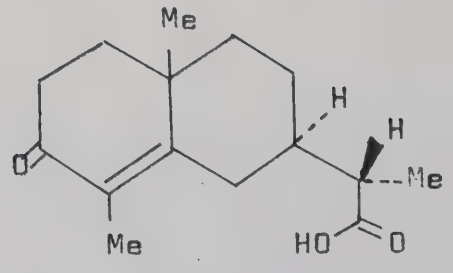
1) MeONa, MeOH, C_6H_6

2) HCl



69

F : 181°



73

F : 145°

CONCLUSION.

La réaction du NNdiéthylamino-1 propyne sur les cyclohexènones engendre selon une cycloaddition dipolaire 2+2, les NNdiéthylamino-8 méthyl-7 bicyclo [420] octène-7 one-2 56 attendues, d'un accès difficile par une autre voie.

En milieu neutre ou basique, le comportement de ces dérivés 56 est très différent de celui qui avait été observé dans le cas des aminobicycloheptènones 51. En effet, on n'observe pas l'ouverture du cycle à quatre chaînons, mais l'isomérisation de l'aminobicyclooctènone 56 en énaminocétone conjuguée 61.

La stabilité de ces dérivés en milieu neutre nous a permis d'isoler les deux énaminocétones diastéréoisomères 61 et 62 selon que l'isomérisation a été conduite sous contrôle cinétique ou sous contrôle thermodynamique.

Enfin, l'hydrolyse acide de ces dérivés s'est revelée hautement stéréosélective, puisque comme dans le cas des aminobicycloheptènones 51, elle permet d'obtenir selon les conditions (contrôle cinétique ou thermodynamique) l'un ou l'autre des [oxo-3' cyclohexyl-1']-2 propanoïques diastéréoisomères 58 et 59.

Cette réaction présente un grand intérêt en synthèse puisqu'elle permet d'obtenir séparement les cétoacides 58 ou 59 exempts de leur diastéréoisomère alors que la réaction de Michael du méthylmalonate de diéthyle sur les cyclohexènones conduit à un mélange équimoléculaire des deux cétoacides.

PARTIE EXPERIMENTALE.

A) Synthèse des Acides [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propioniques par réaction de Michael du Méthylmalonate de diéthyle sur les cyclohexènones.

1 - Synthèse des [oxo-3' cyclohexyl-1']- méthylmalonates de diéthyle.

Méthode Générale :

On dissout 150 mg de sodium dans 41 ml d'éthanol absolu, puis on ajoute 0,11 M de méthylmalonate d'éthyle assez rapidement. On refroidit le tout à -10^0, puis on additionne sous courant d'azote en 15 minutes 0,11 M de cyclohexènone. On laisse revenir 15 minutes à 25^0, puis on ajoute 1 ml d'acide acétique.

On chasse l'éthanol sous vide, puis on reprend le résidu par 60 ml d'éther, on lave une fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, puis après distillation du solvant, le résidu est rectifié sous pression réduite.

[Oxo-3' cyclohexyl-1'] méthylmalonate de diéthyle 64a

A partir de 10,6 g (0,11 M) de cyclohexènone et de 19,2 g (0,11 M) de méthylmalonate de diéthyle, on obtient après distillation 18,5 g de diester 64a (Rdt 62%).

$Fb_{0,04}$ 113 -115° n_D^{29} = 1,4607

Analyse $C_{14}H_{22}O_5$ M = 270

	C	H
Calc. %	62,20	8,20
Tr.	62,32	8,35

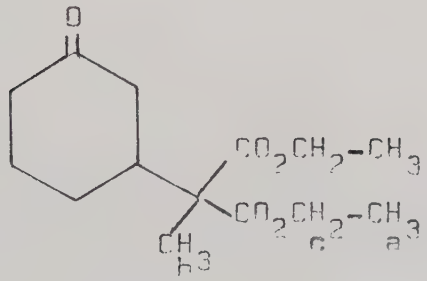
Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ (ester) 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1715 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H triplet centré à $1,26.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,30.10^{-6}$

δ_{Hc} 4 H quadruplet centré à $4,28.10^{-6}$

[Oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] méthylmalonate de diéthyle 64b

A partir de 12,10 g (0,11 M) de méthyl-6 cyclohexènone et de 19,2 (0,11 M) de méthylmalonate de diéthyle, on obtient après distillation 18,9 g de diester **64b** (Rdt % 60).

$Eb_{0,05}$ 140-141 n_D^{20} = 1,4622

Analyse $C_{15}H_{24}O_5$ M = 284

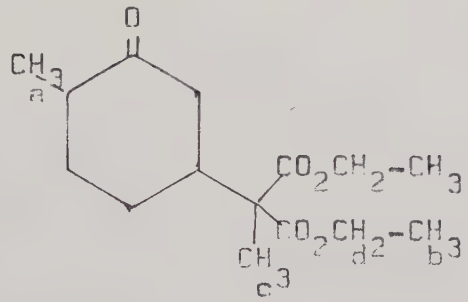
	C	H
Calc. %	63,43	8,52
Tr.	63,38	8,69

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$(ester) 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$(cétone) 1710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3H doublet centré à $1,00.10^{-6}$

δ_{Hb} 6H triplet " à $1,12.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,18.10^{-6}$

δ_{Hd} 4 H quadruplet centré à $4,17.10^{-6}$

[Oxo-3' Isopropyl-4' cyclohexyl-1'] méthylmalonate de diéthyle 64c

A partir de 15,2 g (0,11 M) d'isopropyl-6 cyclohexènone et de 19,2 g (0,11 M) de méthylmalonate de diéthyle, on obtient après distillation 21,5 g de diester 64c (Rdt % 66).

$Eb_{0,05}$ 150° $n_D^{25} = 1,4610$

Analyse $C_{17}H_{28}O_5$ M = 312

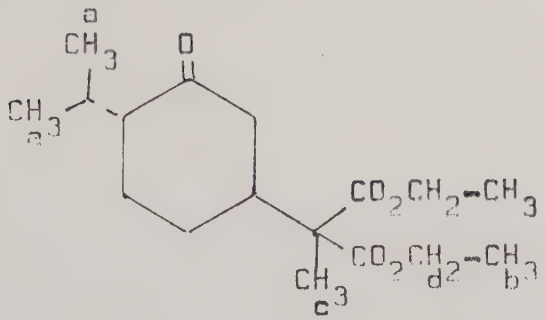
	C	H
Calc. %	64,41	8,79
Tr.	65,04	8,98

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) $\nu_{C=O}$ (ester) 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 6 H 2 doublets centrés à 0,82 et 0,92.10^{-6}

δ_{Hb} 6 H triplet centré à 1,20.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H singulet à 1,33.10^{-6}

δ_{Hd} 4 H quadruplet à 4,18.10^{-6}

2 - Synthèse des Acides [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propioniques.

Méthode Générale.

On porte à reflux pendant 24 heures 0,1 M d'[oxo-3' cyclohexyl-1'] malonate de diéthyle en solution dans 80 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et 60 ml d'acide acétique.

On chasse une partie à l'eau à l'évaporateur rotatif, puis on extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther.

On élimine l'éther et l'acide acétique par distillation sous pression réduite. Le résidu est alors repris par de l'éther et purifié par extraction au bicarbonate de sodium. L'acide est ensuite distillé sous pression réduite.

Acide [oxo-3' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58a et 59a

A partir de 18,5 g d' [oxo-3' cyclohexyl-1'] -méthyl-malonate de diéthyle, on obtient après distillation 8,4 g d'acides **58a et 59a (Rdt % 72).**

$Eb_{0,05}$ = 138 - 140°.

Chromatographie en Phase Gazeuse:

DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1/8,2,5 m Température Colonne 200°,

température injecteur 260°, gaz vecteur Hélium débit 30 ml/mm.

Deux pics de surfaces équivalentes temps de rétention 4 min 30 sec.

et 4 " 50 "

Par cristallisation fractionnée, Ether-Ether de pétrole, on peut isoler un des acides cristallisé F 76° (litt. 76°),

F_M(acide 58a) = 76°.

Analyse $C_9H_{14}O_3$ M = 170

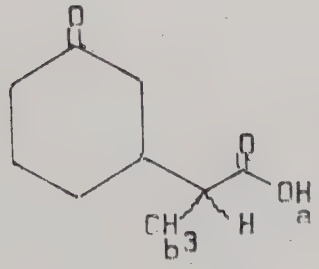
	C	H
Calc. %	63,47	8,28
Tr.	63,35	8,40

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} 3200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 10,25.10^{-6} mobile par dilution

δ_{Hb} 3 H deux doublets d'égale intensité centrés à 1,20 et 1,22.10^{-6}

Acide [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionique : 58b et 59b

A partir de 16 g d' [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] - méthylmalonate de diéthyle, on obtient après distillation 9 g d'acides 58b et 59b (Rdt % 82).

$Eb_{0,01}$ = 120° Après quelque temps, un acide cristallise éther-éther de pétrole F = 81° (F_M avec 58b 81°).

Chromatographie en Phase Gazeuse:

DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1/8, 2,5 m, Température Colonne : 200°
Température Injecteur : 260°, gazeuse vecteur : Hélium, débit 30 ml/mm.

Deux pics de surfaces équivalentes : temps de rétention 15'30 et 17'.

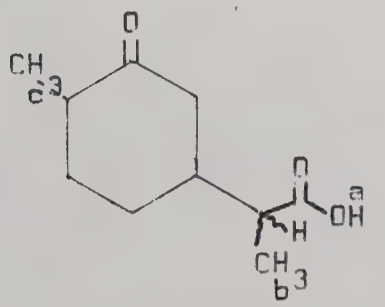
Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ M = 184

Calc. %	65,27	8,77
Tr.	65,23	8,91

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CHCl_3$) ν_{OH} = 3200 cm^{-1} 2600 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$ = 1710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 11,6.10^{-6} (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H 2 doublets centrés à 1,18 et 1,20.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H 1 doublet centré à 1,02.10^{-6}

Acide [oxo-3' Isopropyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionique 58c et 59c

A partir de 10,5 g d' [oxo-3' isopropyl-4' cyclohexyl-1'] méthylmalonate de diéthyle, on obtient après distillation 4,8 g d'acides **58c et 59c (Rdt % 60).**

$Eb_{0,01}$ 155 - 156° F : 62 - 68°

Chrometographie en Phase Gazeuse

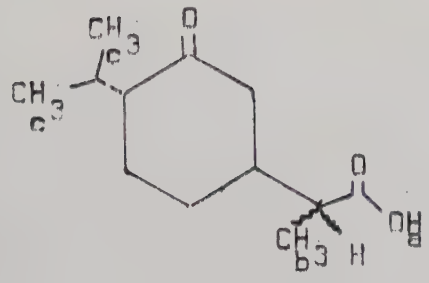
DEGS 10 % H_3PO_4 20 % 1/8, 2,5 m Température Colonne : 205°
Température Injecteur 260°, gaz vecteur : Hélium débit 30ml/min
Deux pics de surfaces équivalentes: temps de rétention 24' et 26',30.

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$	M = 212	C	H
	Calc. %	67,92	9,50
	Tr.	67,80	9,60

Caractéristiques Physiques

Spectre Infra-Rouge ν_{OH} 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}
($CHCl_3$) $\nu_{C=O}$ 1.710 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $11,22.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H 2 doublets centrés à $1,18$ et $1,16.10^{-6}$

δ_{Hc} 6 H 2 doublets centrés à $0,82$ et $0,92.10^{-6}$

B) Synthèse des Acides [oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1'-2'-3'-6'-7'-8'-9'-10' naphtyl-7'] -2 propioniques selon T. Miki (55)

1 - Synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1'-2'-3'-6'-7'-8'-9'-10' naphtyl-7'] -2 propioniques 68 et 69.

a) Synthèse de 1'[oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propionate de méthyle 65.

On agite pendant 24 heures à 25°, une solution de

18,4 g (0,1 M) de cétoacides 58a et 59a obtenu selon Michael (mélange 50-50 des acides diastéréoisomères) dans 100 ml d'acide chlorhydrique méthanolique à 7 %. On chasse ensuite le méthanol à l'évaporateur rotatif. On reprend par de l'éther et on lave la phase étherée à l'eau, par solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. Après évaporation de l'éther, l'ester (16 g) est distillé sous pression réduite. On obtient ainsi 15 g de cétoester 65 (Rdt % 80).

$Eb_{0,1}$: 100° (litt. Eb_{16} 150 - 155°) $n_D^{28} = 1,4602$

Analyse $C_{11}H_{18}O_3$ M = 198

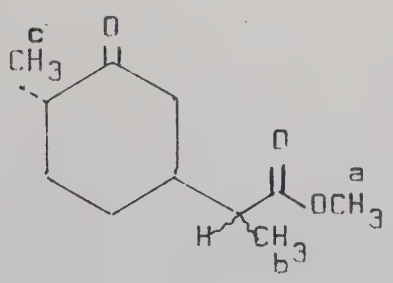
	C	H
Calc. %	66,72	9,16
Tr.	66,70	9,16

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O}$ ester 1.740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ cétone 1.715 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 3 H singulet à $3,68.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H 2 doublets centrés à $1,14$ et $1,16.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à 1,03.10 à $1,03.10^{-6}$

b) Synthèse de 1' [oxo-3' diméthyl-4'10' octahydro-1'-2'-3'-6'-7'-8'-9'-10' naphtyl-7'] -2 propanoate de méthyle 67

On ajoute à 0° sous courant d'azote une solution

de (0,075 M) de méthylate de sodium dans 35 ml de méthanol absolu, préparée à partir de 1,8 g (0,075 A) de Na, à une solution de 14 g (0,075 M) d' [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propanoate de méthyle 65 et de (0,075 M) d'iodométhylate de NNdiéthylamino-1 pentanone-3, préparée à partir de 12 g (0,075 M) de NNdiéthylamino-1 pentanone-3 et de 11,2 g (0,075 M) d'iodure de méthyle, dans 35 ml de benzène. On laisse ensuite agiter pendant 15 heures à température ambiante, puis on porte à ébullition pendant une heure 30. La solution refroidie est diluée avec de l'éther. On ajoute alors 4,5 ml d'acide acétique. Les solvants sont évaporés et l'huile résiduelle est reprise par de l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau - sèchée sur sulfate de sodium, puis le solvant est éliminé. Le résidu (17,20 g) est rectifié sous pression réduite (0,05 mm). On récupère tout d'abord 4,5 g d'ester 65 (30 %) puis un mélange et enfin l'ester 67 7,7 g (Rdt % 37).

$Eb_{0,05}$ 158 - 164° (litt. Eb_5 176 - 190°)

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge($CHCl_3$) $\nu_{C=O}$ (ester) 1740 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1670 cm^{-1}

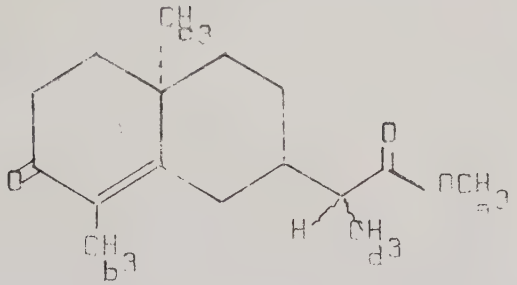
$\nu_{C=C}$ 1615 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (Ethanol)

λ_{max} 250 nm (litt. 250 nm)

ε 10.500 (litt.11.000)

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$) :



δ_{He} 3 H singulet à $3,68.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,79.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,25.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H 2 doublets centrés à $1,18$ et $1,20.10^{-6}$

c) Synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1',2',3',6',7',8',9,10' naphtyl-7] -2 propanoiques 68 et 69

On porte à reflux pendant 24 heures, une solution de 3,5 g ($1,325.10^{-2}$ M) d'ester dans 25 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et 15 ml d'acide acétique. On chasse une partie de l'eau et de l'acide acétique à l'évaporateur rotatif. On extrait le résidu à l'éther. On lave à l'eau, puis on sèche et on évapore les solvants. Le résidu est extrait par une solution de bicarbonate. La phase alcaline est lavée à l'éther avant d'être acidifiée. Les acides sont extraits à l'éther, puis après séchage et évaporation du solvant, on récupère 2,85 g d'acides (Rdt % 80) dont on cristallise 0,650 g d'acide 69 par l'acétate d'éthyle et 0,450 g d'acide 68 par un mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole (5/1).

Acide 69 (litt. acide A) (55a)

F : 181° (Acétate d'éthyle) litt. 181° (55a)

Caractéristiques Physiques :

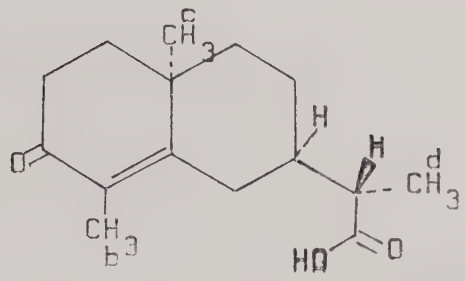
Spectre Infra-Rouge($CDCl_3$) ν_{OH} 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (acide) 1.710 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1.660 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $10,22.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,75.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,20.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H doublet à $1,24.10^{-6}$

Acide 6β (litt. acide B) (55a)

F = 125° (Acétate d'éthyle - éther de pétrole) (litt.125°)(55a)

Caractéristiques Physiques

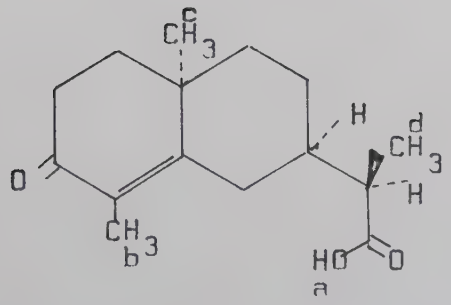
Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (acide) 1.710 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1.660 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $9,98.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,80.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,23.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H doublet centré à $1,25.10^{-6}$

2) Synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4'10' octahydro-1'-2'-3'-6'-7'-8'-9'-10' naphtyl-7'] 2 propioniques 72 et 73

1) Synthèse de l'oxo-3 diméthyl-4 octahydro-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 naphtalène (60)

On agite pendant quatre heures à température ordinaire et sous courant d'azote, un mélange de 50 g (0,45 M) de méthyl-2 cyclohexane et de 5,52 g (0,24 M) d'amidure de sodium dans 75 ml d'éther anhydre. On ajoute, alors, en refroidissant à 0°, une solution de 0,23 M d'iodométhylate de la NNdiéthylamino-1 pentanone-3 (préparée à partir d'aminocétone et 32,8 g d'iodure de méthyle) dans 30 ml d'éthanol absolu. Lorsque l'addition est terminée, on laisse agiter pendant quatre heures à température ambiante, puis on porte à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. Après extraction à l'éther et sèchage, le résidu est distillé sous pression réduite. On récupère tout d'abord la méthyl-2 cyclohexanone en excès Eb_{25} 60°, puis l'oxo-3 octahydronaphtalène qui est distillé deux fois 16,5 g (Rdt % 40).

$Eb_{0,5} = 97°$ $n_D^{23} = 1,5270$ (Litt. n_D^{20} 1,5260) (60)

Caractéristiques Physiques :

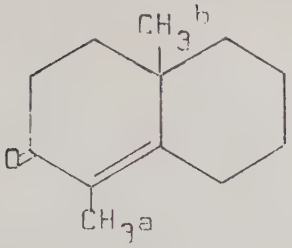
Spectre Infra-Rouge (pur) : $\nu_{C=O} = 1.665\ cm^{-1}$

$\nu_{C=C} = 1.620\ cm^{-1}$

Spectre Ultra-Violet (Ethanol) $\lambda_{max} = 248$ nm (litt.248)

$\varepsilon = 15.000$ (litt.14,000)

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 3 H singulet à $1,77.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,24.10^{-6}$

2) Synthèse de l'oxo-3 diméthyl-4,10 hexahydro-1, 2, 3, 8, 9, 10 naphtalène 70 (60)

a) bromation de l'oxo-3 diméthyl-4,10 octahydro-1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 naphtalène.

On ajoute à 10 g (0,56 M) de Nbromosuccinimide à une solution de 10g (0,56 M) d'oxo-3 octahydronaphtalène dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. Puis on porte à ébullition pendant 30 minutes. La solution est alors refroidie et le succinimide est séparé par filtration. Le solvant est distillé sous pression réduite. Le résidu est utilisé directement pour l'élimination.

b) élimination par la pyridine

Le résidu est dissous dans 25 ml de pyridine anhydre. On porte à ébullition pendant deux heures. Après refroidissement la solution est versée dans un mélange d'acide chlorhydrique à 5 % et de glace. On extrait ensuite à l'éther. Après distillation, on obtient 5,6 g d'oxo-3 hexahydronaphtalène (Rdt % 56).

$Eb_{0,05} = 81 - 82^0$ $\quad n_D^{23} = 1,5585$ (litt. $n_D^{20} = 1,5590$) (60)

Caractéristiques Physiques :

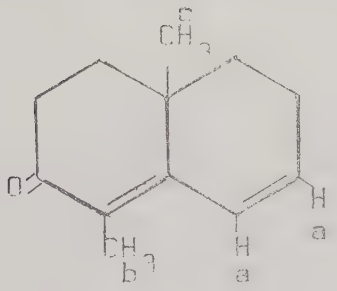
Spectre Infra-Rouge (pur) $\quad \nu_{C=O}$ 1.665 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.620 cm^{-1} 1.580 cm^{-1}

Spectre Ultra-Violet (Ethanol) λ_{max} 281 mμ (litt. 280)

ε 14.000 (litt. 10.000)

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{H_c} 3 H massif centré à $6,30.10^{-6}$

δ_{H_b} 3 H singulet à $1,21.10^{-6}$

δ_{H_a} 3 H singulet à $1,13.10^{-6}$

3) Synthèse de l'[oxo-3' diméthyl-4',10' octahydro-1',2',3',6',7',8',9',10' naphtyl-7'] méthylmalonate de diéthyle 71

On ajoute 31 g (0,17 M) de méthylmalonate de diéthyle à une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol, préparée à partir de 1,41 g (0,053 A) dans 28 ml d'éthanol. On refroidit ensuite à 0° et on ajoute sous courant d'azote 9 g (0,053 M) d'oxo-3 hexahydronaphtalène. On maintient l'agitation 15 heures à température ambiante. Le mélange est alors versé dans de l'eau glacée, puis extrait à l'éther. Après avoir chassé l'éther, on distille sous 25 mm une partie du méthylmalonate de diéthyle en excès - puis on distille sous 0,05.

On obtient 7,2 g de diester 71 (Rdt % 40) qui cristallise.

$Eb_{0,05}$: 165° (litt. Eb_1 203°) (55b)

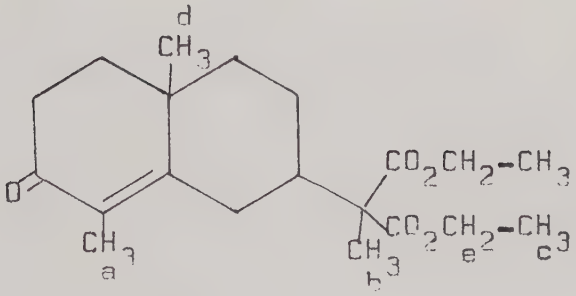
F 63° (Ether de pétrole) (litt. F 63°) (55b)

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge (pur) $\nu_{C=O}$ (ester) 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1660 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 3 H singulet à $1,78.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,40.10^{-6}$

δ_{Hc} 6 H triplet centré à $1,25.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H singulet à $1,18.10^{-6}$

δ_{He} 4 H quadruplet centré à $4,20.10^{-}4,20.10^{-6}$

4) Synthèse des Acides [oxo-3' diméthyl-4',10'octahydro-1',2',3',6',7',8',9',10' naphtyl-7'] -2 propioniques 72 et 73

On porte à ébullition pendant 48 heures 6 g de diester dans 20 ml d'acide acétique et 40 ml d'acide chlorhydrique à 12 %. On élimine une partie de l'eau et de l'acide. On extrait à l'éther. Après lavage à l'eau et sèchage, l'éther et l'acide acétique sont éliminés à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris par de l'éther et les acides sont purifiés par extraction par une solution saturée de bicarbonate de sodium. On obtient ainsi un mélange des deux acides cristallisés fondant à 100-108°. 3,5 g (Rdt % 85).

Ces acides sont séparés par de nombreuses cristallisations fractionnées dans l'acétate d'éthyle - éther de pétrole (5/1).

On obtient ainsi 0,5 g d'acide D F 135° et 0,06 g d'acide C F 145°.

Acide 72 (litt. acide D) (55b)

F 135° Acétate d'Ethyle - Ether de pétrole (10/1) (litt.F 135°) (55b).

Caractéristiques Physiques :

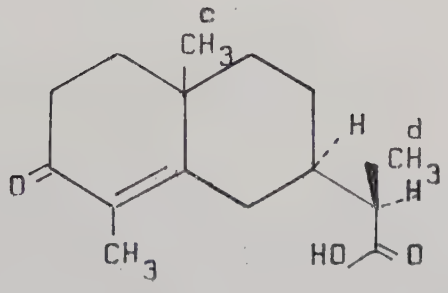
Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} = 3200 cm^{-1} 2600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (acide) 1.710 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1.670 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à 10,85.10^{-6} (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H singulet à 1,78.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H singulet à 1,22.10^{-6}

δ_{Hc} 3 H doublet centré à 1,26.10^{-6}

Acide 73 (litt. acide C)(55b)

F 145° (Acétate d'éthyle - Ether de pétrole (5/1)

(litt. F 144-146°) (55b)

Caractéristiques Physiques :

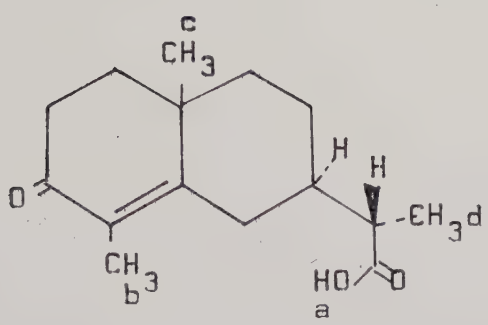
Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$) ν_{OH} 3.200 cm^{-1} 2.600 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (acide) 1710 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ (cétone) 1670 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $8,85.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,78.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H singulet à $1,21.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H doublet centré à $1;24.10^{-6}$

C) Synthèse des Acides [oxo-3' diméthyl-4',10'octahydro-1',2',3',6',7',8',9',10' naphtyl-7'] -2 propioniques par réaction d'annélation de Robinson des [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propanoates de sodium sur l'iométhylate de la NNdiéthylamino-1 pentanone-3.

Méthode Générale.(55a)

On ajoute, sous courant d'azote à 0°, une solution de (10^{-2}M) de méthylate de sodium dans 5 ml de méthanol absolu, à un mélange de (10^{-2}M) d'iodométhylate de la NNdiéthylamino-1 pentanone-3, préparé à partir de 1,6 g (10^{-2}M) de NNdiéthylamino-1 pentanone-3 et de 1,5 g d'iodure de méthyle dans l'éther anhydre et de (10^{-2}M) d' oxocyclohexyl propanoate de sodium obtenu à partir de 1,85 g(10^{-2}M) d'acide et de (10^{-2}M) de méthylate de sodium dans le méthanol absolu, en solution dans 5 ml de benzène. Après l'addition, on maintient l'agitation pendant 15 heures à température ambiante, puis on chauffe 1 heure 30 à ébullition du méthanol. Après refroidissement, on ajoute 0,6 ml d'acide acétique, on verse dans l'eau glacée et

on extrait à l'éther. Les acides sont extraits de la phase étherée par une solution saturée de bicarbonate de sodium et regénérés par acidification par l'acide chlorhydrique. Après extraction à l'éther et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par passage sur une colonne d'alumine acide (éluant benzène-méthanol-eau 100/10/2). Les acides sont séparés par cristallisations fractionnées par des mélanges acétate d'éthyle - éther de pétrole (de 10/1 à 10/2).

1) Annélation de Robinson de l'[oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propanoate de sodium.

Synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4',10'octohydro-1',2',3',6',7',8',9',10' naphtyl-7'] -2 propioniques 68 et 72.

A partir de 1,85 g de cétoacide, on obtient après purification au bicarbonate de sodium, 2 g d'un résidu contenant environ 30 % de cétoacide de départ (dosage par CPG DEGS 10 % H_3PO_4 20%). Ce résidu, après passage sur colonne d'alumine acide (éluant benzène-méthanol-eau) donne 0,7 g d'un mélange de cétoacides 68 et 72 (Rdt % 30).

Par cristallisations fractionnées, on isole les acides 68 et 72 purs.

Acide 68 (180mg). F 125° (EP) F_M 125° (litt.125°à (55a)

Acide 72 (30 mg). F 135°(AcOEt EP) F_M 135° (litt.135°)(55b).

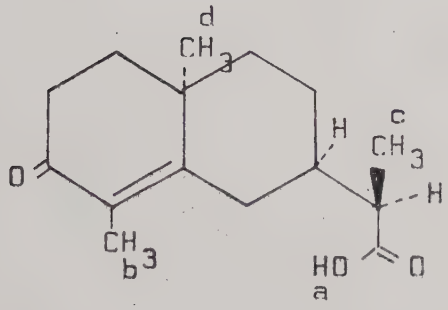
Acide 68 (litt. acide B) (55a).

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$)

ν_{OH}	3.200 cm^{-1}	2.600 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$	(acide)	1.710 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$	(cétone)	1.660 cm^{-1}
$\nu_{C=C}$		1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $11,05.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,80.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,23.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H singulet à $1,25.10^{-6}$

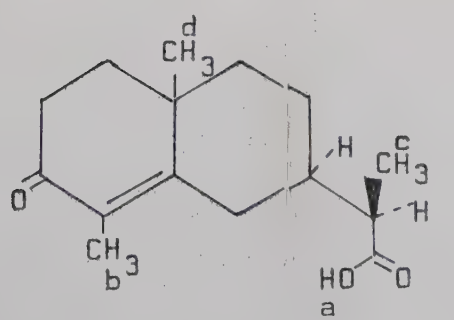
Acide 72 (litt. acide D)(55b)

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$)

ν_{OH}	3.200cm^{-1}	2.600 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$	(acide)	1.710 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$	(cétone)	1.670 cm^{-1}
$\nu_{C=C}$		1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $1,05.10^{-6}$

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,78.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,22.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H singulet à $1,26.10^{-6}$

2) Annélation de Robinson de 1' [oxo-3' méthyl-4' cyclohexyl-1'] -2 propanoate de sodium. Synthèse des acides [oxo-3' diméthyl-4',10'octahydro-1',2',3',6',7',8',9,10' naphtyl-7'] -2 propioniques 69 et 73

A partir de 1,85 g de cétoacide, on obtient après purification au bicarbonate de sodium 2,1 g de résidu contenant 30 % de cétoacide de départ -dosage par CPG DEGS 10 % H_3PO_4 20 %). Ce résidu, après passage sur colonne d'alumine acide (éluant benzène-méthanol-eau) donne 0,8 g (Rdt 30 %) d'un mélange d'acides 69 et 73.

Par cristallisation fractionnée, on isole les acides A et C purs.

Acide 69 (250 mg) F 181° (acétate d'éthyle) (litt. F 181°) F_M 181°.

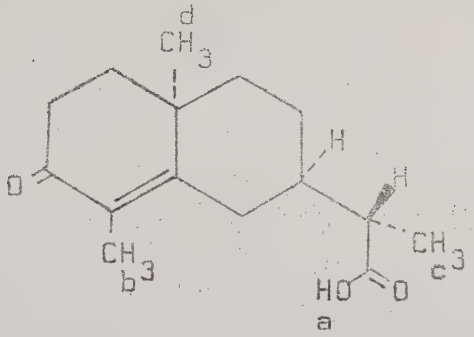
Acide 73 (50 mg) F 145° (acétate d'éthyle - Ether de pétrole) (litt.144 - 146°) F_M 145°

Acide 69 (litt. acide A) (55a)

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$)	ν_{OH}	3.200 cm^{-1}	2.600 cm^{-1}
	$\nu_{C=O}$(acide)		1.710 cm^{-1}
	$\nu_{C=O}$(cétone)		1.660 cm^{-1}
	$\nu_{C=C}$		1.610 cm^{-1}

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 1 H singulet à $10,60.10^{-6}$ (mobile par dilution)

δ_{Hb} 3 H singulet à $1,75.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,20.10^{-6}$

δ_{Hd} 3 H singulet à $1,24.10^{-6}$

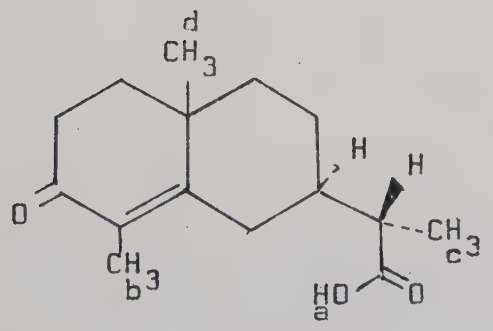
Acide 73 (litt. acide C) (55b)

Caractéristiques Physiques :

Spectre Infra-Rouge ($CDCl_3$)

ν_{OH}	3.200 cm^{-1}	2.600 cm^{-1}
$\nu_{C=O}$	(acide)	1.710
$\nu_{C=O}$	(cétone)	1.660
$\nu_{C=C}$		1.610

Spectre de Résonance Magnétique Nucléaire ($CDCl_3$)

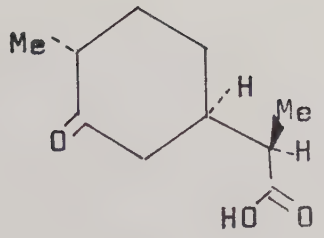


δ_{Ha} 1 H singulet à $10,50.10^{-6}$ (mobile par dilution)

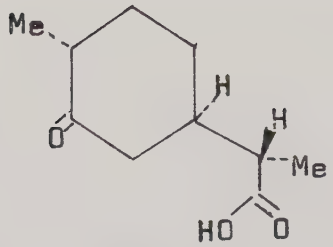
δ_{Hb} 3 H singulet à $1,78.10^{-6}$

δ_{Hc} 3 H doublet centré à $1,24.10^{-6}$

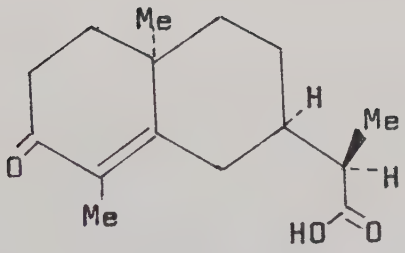
δ_{Hd} 3 H singulet à $1,21.10^{-6}$



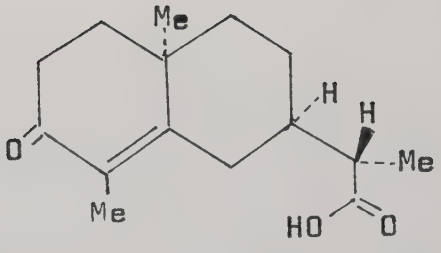
58b



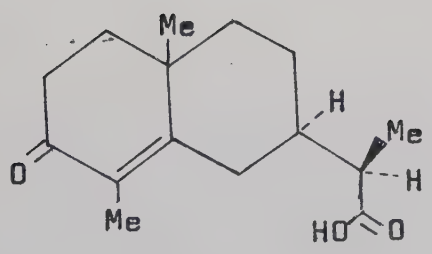
59b



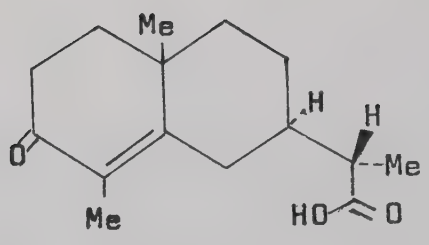
68



69



72



73

BIBLIOGRAPHIE

1) H.G. Zaug, L.R. Swett et G.R. Stone, J. Org. Chem., 1958, 23, 1389

2) V. Wolf et F. Kovitz, Liebig Ann., 1960, 33, 628

3) H.G. Viehe Angew. Chem., 1963, 75, 638

4) Y. Ismur et V.F. Ivanik, J. Gen. USSR, 1963, 33, 1953

5) a) J. Ficini, C. Barbara, Bull. Soc. Chim., 1964, 871

b) J. Ficini, C. Barbara, Bull. Soc. Chim., 1965, 2787

c) J. Ficini, C. Barbara et A. Duréault, C.R. Acad. Sci. Paris, 1967, 265, 1496

d) A. Duréault, Thèse de 3° Cycle, Paris 1970

6) J.L. Dumont, C.R. Acad. Sci., Paris, 1965, 261, 170

7) a) H.G. Viehe, S.I. Miller et J.I. Dickstein, Angew. Chem., 1964, 741

b) H.G. Viehe, M. Reinstein, Angew. Chem., 1964, 736

c) H.G. Viehe, Revue d'ensemble, Angew. Chem. Int. Ed., 1967, 6, 767

d) A.J. Hubert et H.G. Viehe, J. Chem. Soc., 1968, 228

e) H.G. Viehe, Chemistry of Acetylènes, Marcel Dekker Ed. New-York, 1967, 907

8) P. Montiju, E. Harcyman et L. Brandsma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1964, 1211

9) a) J.F. Arens, Advances in Organic Chemistry, Vol. 2, 1960, 117

b) T.L. Jacob, R. Cramer et J.E. Hauson, J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 223

10) a) W.E. Parnham et P.L. Srigert, 129th Meeting A.C.S., Dallas, Texas, April 1956, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4783

b) W.E. Truce, H.E. Hill et M.M. Badakian, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2760

c) J.F. Arens et T. Doornos, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1956, 75, 481.

11) A.G. Cook, Enamines, Synthèse, Structure et Réactions, Marcel Dekker Ed. 1969, New-York.

12) R. Gompper, Angew. Chem. Int. Ed., 1969, 312

13) J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1969, 18, 1427

14) J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1969, 18, 1431

15) J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1970, 11, 885

16) J.J. Barieux, J. Gore, Bull. Soc. Chim., 1971, 1397

17) J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1970, 1397

18) H.G. Viehe, R. Fucks et M. Reinstein, Angew. Chem. Int. Ed. 1964, 581

19) J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1968, 4143

20) a) R. Gompper et G. Seybold, Angew. Chem. Int. Ed., 1968, 824

b) M. Neuenschwander et A. Niederhauser, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 519

21) J.D. Roberts, J. Chem. Soc., Special Publication, 12, 1958, 111

22) M.P. Cava et M.J. Mitchell, Cyclobutadienes and related Compounds, Acad. Press. New-York, 1967

23) S.K. Malhotra, Enamines, Synthèses et Réactions, A.G. Cook, Marcel Dekker Ed. N.Y., 1969, 41.

24) a) T. Mukaiyama, S. Aisawa et T. Yamamuchi, Bull. Soc. Chim. Japan, 1967, 40, 2641.

b) R. Gompper, W. Elser et H.J. Muller, Angew. Chem. Int. Ed., 1967, 453

25) a) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, J. G. Tweat, J. Org. Chem., 1964, 29, 940

b) W.C. Agosta, D.K. Herron, J. Org. Chem., 1969, 34,2784

26) a) C.K. Ingold, J. Chem. Soc., 1921, 336

b) C.K. Ingold, J. Chem. Soc., 1925, 393

27) R. Breslow, D. Kivelevich, M.J. Mitchell, W. Fabian, K. Wendel, J. Am. Chem. 1965, 87, 5132

28) J.M. Conia, J.L. Ripoll, Bull. Soc. Chim., 1963, 763

29) A.T. Blomquist, C.G. Bottomley, Liebig Ann., 1962, 653, 67

30) G.A. Doorakian et H.H. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 1968 90, 3582

31) a) N.A. Milas, J. T. Nolan, P.H.L. Otlo, J. Org. Chem., 1958, 23, 624

b) J.P. Wibaut, F.L. Sixma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1954, 73, 797

32) a) W.D. Avison, J. Appl. Chem., 1951, 469. C.A., 46,II.IIOe.

33) a) Avram M., Dinulescu I.G., Marica E., Mateescu G., Slim E., et Nenitzescu C.D., Chem. Ber., 1964, 97, 382

b) Nenitzescu C.D., Avram M., Marica E., Dinulescu I.G., Mateescu G., Angew. Chem., 1963, 75, 88

34) H. Brintzinger et A. Soltz, Chem. Ber., 1950, 83, 141

35) C. Moureu et L.R. Brown, Bull. Soc. Chem., 1920, 226

36) E. Fiquet, Ann. Chim., 1893, 29, 468

37) L. Petit et P. Touratier, Bull. Soc. Chim., 1968, 1138

38) V. Grignard et C. Courtot, Bull. Soc. Chim., 1915, 228

39) H.K. Kuivila et O. F. Beumel, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1246

40) Bauman, Chem. Ber., 1886, 19, 2810

41) M. Franck Neuman, Tetrahedron Letters, 1966, 341

42) a) G. Büchi, E.M. Burgess, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82,4333

b) E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 362

c) E.J. Corey, S.D. Bass, R. leMathieu et R.B. Nitra, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 5570

d) P.E. Eaton, Tetrahedron Letters, 1964, 3695

43) N.J. Leonard et W.J. Musliner, J. Org. Chem., 1966, 3881

44) S. Karady, M. Lenfant, R.E. Wolff, Bull.Soc.Chim., 1965, 2472

45) a) J.M. Conia, P. Briet, Bull. Soc. Chim., 1966, 3881

b) B.J. Huff, F.N. Tuller et D. Caine, J. Org. Chem., 1969, 34, 3070

46) a) N.H. Cromwell, F.A. Miller, A.R. Johnson, R.L. Frank et D.J. Wallace, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3337

b) N.J. Leonard et J.A. Adamcik, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 595

47) A.I. Meyers, A.H. Reine et R. Gault, Tetrahedron Letters, 1967, 4049

48) G.H. Alt et A.J. Speziale, J. Org. Chem., 1965, 30, 1407

49) a) L. Alais, P. Angibeaud, R. Michelot et B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim., 1970, 539

b) L. Alais, R. Michelot et B. Tchoubar, C.R. Acad. Sci., 1971, 273, 261

50) W.F. Gannon et H.O. House, Org. Synt., 40, 41 et 44

51) G. Stork et W.N. White, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4604

52) a) V. Tambosteva et I.P. Tsubervank, J. Gen. USSR, 1945, 15, 820

b) M. Fileti, Gazz. Chim. Ital., 1886, 16, 113

53) a) Bartlett et Woods, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 2933

b) M. Yanagita, S. Inayama et R. Kitagawa, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 612

54) a) Huang Minlon, Chien Pen Lo et Lucy Ju Yung Chu, J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 611

b) C.R. Narayaman et N.K.Venkasubramian, J. Org. Chem. , 1968, 3157

55) a) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi et T. Toga, Proc. Jap. Acad., 1954, 116, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 2567

b) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi et T. Toga, Proc. Jap. Acad., 1954, 116; J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1416

56) F.C. Mac Quillin, J. Chem. Soc., 1955, 528 et 2423

57) J. Levisalles et H. Rudler, Bull. Soc. Chim., 1968, 299

58) M. Yanagita, S. Inayama, M. Hirakura et F. Seki, J. Org. Chem., 1958, 23, 690

59) E. Toromanoff, Bull. Soc. Chim., 1962, 708

60) F.D. Gunstone et R.M. Heggie, J. Chem. Soc., 1952, 1437.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....p. 1

Première Partie

Cycloaddition des ynamines avec les nitriles αβ éthylèniques

Introduction.....p. 7

Chapitre I

- Action des ynamines sur les nitriles αβ éthylèniques :

Synthèse d'amino-cyanocyclobutènes.....p.11

- Synthèse de cyano-2 cyclobutanones.....p.15

- Conclusion.....p.18

- Partie Expérimentale p.19

Chapitre II

- Action des ynamines sur les nitriles α halogènés αβ éthylèniques:

Synthèse d'amino-cyano-halogènocyclobutènes.....p.35

- Synthèse de chloro-cyanocyclobutanone.....p.40

- Essais de synthèse de cyclobutadiène.....p.42

- Conclusion.....p.52

- Partie Expérimentale.....p.53

- . -

Deuxième Partie

Cycloaddition des ynamines avec les cyclohéxènones

Introduction.....p.77

Chapitre I

- Action du NNdiéthylaminopropyne sur les cyclohéxènones : Synthèse d'aminobicyclooctènones.....p.80
- Synthèse stéréosélective d' oxo-3' cyclohéxyl-1' -2 propanoïques par hydrolyse acide des aminobicyclooctènones.....p.83
- Isomérisation des aminobicyclooctènones par action de l'eau.....p.88
- Interprétation des résultats.....p.91
- Hydrolyse des aminobicyclooctènones sous contrôle thermodynamique.....p.93
- Partie Expérimentale.....100

Chapitre II

- Synthèse des oxo-3' cyclohexyl-1' -2 propanoïques.....121
- Détermination de la stéréochimie des oxo-3' cyclohexyl-1' -2 propanoïques.....123
- Conclusion.....132
- Partie Expérimentale.....133
- Formules des acides oxo-cyclohexyl-propioniques et oxo-octahydronaphtyl-propioniques.....154
- Bibliographie.....155

UNIVERSITE de PARIS VI
II, Quai Saint Bernard - Paris 5

SERVICE DE LA SCOLARITE
Bureau des Enseignements du 3e Cycle

tél. 336.25.25 et 325.12.21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : DOCTORAT ES SCIENCES

THESE DE : SCIENCES PHYSIQUES

NOM : Mademoiselle TOUZIN

Prénoms : Anne Marie

né le 11/12 19.32 à SAINT OUEN Dépt : SEINE

1ère THESE : Cycloaddition des ynamines avec les oléfines électrophiles. Réaction avec les nitriles éthyléniques. Essais de synthèse de cyclobutadiène. Réaction avec les cyclohéxénones. Contrôle stéréochimique de l'hydrolyse des adduits obtenus.

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

Vu et Approuvé

PARIS, le 10 avril 1972

Le Président

de l'Université de PARIS VI

Sc.3e c. 71-14